

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame JEANNE-GORJU Monique, Simone
née le 9 juin 1938 à JOUVRY (Marne)

*Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 1970
à la Faculté de Médecine de Paris*

A PROPOS DE SEIZE CAS D'OSTEOSARCOMES
TRAITES AU CENTRE FRANCOIS BACLESSE
A CAEN

Président : Pierre DENOIX, Professeur

PREFECTURE DU CALVADOS – SECRETARIAT GENERAL
SERVICES GENERAUX – ATELIER D'IMPRIMERIE

ANNEE 1970
—

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame JEANNE-GORJU Monique, Simone
née le 9 juin 1938 à JOUVRY (Marne)

*Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 1970
à la Faculté de Médecine de Paris*

A PROPOS DE SEIZE CAS D'OSTEOSARCOMES
TRAITES AU CENTRE FRANCOIS BACLESSE
A CAEN

Président : Pierre DENOIX, Professeur

PREFECTURE DU CALVADOS — SECRETARIAT GENERAL
SERVICES GENERAUX — ATELIER D'IMPRIMERIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026



A MES PARENTS,

En témoignage de ma profonde affection et de
ma reconnaissance.

A MON MARI,

Avec toute ma tendresse.

A MA PETITE KARINE,

A MES FRERES ET SOEURS,

A MES BEAUX PARENTS,

Avec toute mon affection.

A TOUS MES AMIS.

A MON PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Pierre DENOIX,
Directeur de l'Institut Gustave Roussy, de VILLEJUIF,

Qui a bien voulu me faire le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette Thèse.

Ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jacques PORIN,

Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur J. S. ABBATUCCI,
Directeur du Centre François Baclesse.
Chef de Service de Télécobalthérapie et de Radiothérapie,

Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse et aidé
à sa réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère et
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Georges ALPERINE,
Chef du Service de Chirurgie au Centre François Baclesse,

Qui n'a pas ménagé un temps précieux pour me
conseiller et me guider.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur TORRE

A Monsieur le Docteur ROBILLARD

En hommage respectueux.

A Tous mes collègues du Centre anti-cancéreux,

A Monsieur le Professeur Agrégé LACROIX,

A Monsieur le Professeur Agrégé POILPRE,

A Monsieur le Professeur Agrégé MORIN,

A Monsieur le Professeur Agrégé LEMENAGER,

A Monsieur le Professeur Agrégé VALLA,

A Monsieur le Professeur VILLEY,

A Monsieur le Professeur ROUSSELOT,

A Mes patrons de BAYEUX, les Docteurs JEANNE,

POULIN,

VAUTIER,

MOTTE,

DUPONT,

FLAMANT,

LEBRUN,

En hommage respectueux,

A Tous mes AMIS,

I - INTRODUCTION

La cancérologie, si elle connaît encore bien des limites sur le plan de la thérapeutique, avance cependant rapidement, grâce aux énormes progrès des méthodes de diagnostic, grâce aussi à des techniques chirurgicales, radiologiques, chimiothérapiques, immunologiques, d'autant plus efficaces qu'elles peuvent être mises en oeuvre de plus en plus précocement.

Chercheurs et spécialistes se rattachant à cette discipline ont compris l'intérêt et même la nécessité, d'une mise en commun de leurs efforts et de leurs résultats, et ce n'est qu'en additionnant les cas observés partout dans le monde qu'on pourra arriver à des déductions statistiques utilisables.

Mais pour entreprendre cette oeuvre commune, il fallait également adopter des standards, aussi bien dans les aspects histopathologiques et évolutifs des tumeurs, que dans les moyens d'appréciation et de leur "histoire naturelle", et de leur comportement selon le traitement appliqué.

Ce sont ces divers impératifs de la recherche cancérologique qui nous ont incitée, sur le conseil de nos Maîtres, à consacrer notre thèse à 16 observations d'ostéosarcomes. Nous versons donc cette modeste contribution au dossier qui se constitue jour après jour, grâce aux efforts du Groupe coopérateur de Radiobiologie clinique, pour les tumeurs malignes des os - comme d'ailleurs pour d'autres domaines de la cancérologie. A partir de ces cas, nous tenterons une mise au point de l'état actuel de la question des ostéosarcomes, variété tumorale qui soulève bien des points d'intérêt :

- la tumeur n'est pas exceptionnelle,
- elle se voit plus particulièrement chez les sujets jeunes,

- elle comporte toujours un pronostic sévère, et tout gain de temps, tout allongement de la survie, obtenus par le traitement, est aisément mis en évidence et constitue donc un bon test de l'efficacité de celui-ci :
- des notions récentes ont été acquises, concernant en particulier la cinétique de la croissance tumorale ; elles vont permettre d'orienter le plan de traitement selon une meilleure définition du but à atteindre,
- des modifications thérapeutiques, en particulier dans la répartition des deux armes de base, la chirurgie et la radiothérapie, ont ouvert des perspectives nouvelles sur lesquelles il faut insister : la tendance actuelle étant de donner la plus large place à la radiothérapie première. Toutefois, jusqu'ici, les ostéosarcomes conservent toute leur gravité, et la survie à 5 ans ne dépasse pas 20 à 30 %.

C'est donc là un domaine dans lequel tous les efforts doivent être déployés pour obtenir une amélioration du pronostic.

Et c'est également dans cette perspective que nous avons établi et suivi le plan de travail que voici :

Un historique nous permettra de rappeler quelques dates, quelques noms, quelques faits, qui jalonnent ces dernières décennies, depuis que radiothérapie et chirurgie conjuguent leurs effets pour tenter de ralentir l'évolution des ostéosarcomes .

Nous exposerons ensuite nos 16 observations.

Puis, nous donnerons un rappel anatomoclinique de cette variété de tumeur maligne des os : étiologie, clinique, évolution, pronostic, anatomopathologie, diagnostic :

Nous aborderons alors l'étude des essais thérapeutiques actuels sur

les ostéosarcomes des membres, tels que les prévoient les protocoles du
Groupe Coopérateur de Radiobiologie clinique :

Principe des essais,
Modalités de ceux-ci,
Sélection des malades,
Etablissement du bilan initial,
Modalités thérapeutiques,
Surveillance du malade,
enfin, Critères d'évaluation des résultats.

II - HISTORIQUE

Il y aura bientôt un demi-siècle que les indications de la roentgenthérapie ont été étendues au traitement des sarcomes des os, avec d'ailleurs des méthodes et des résultats variables selon les auteurs et selon les statistiques.

Il semble que ce soit REGAUD, ROUX - BERGER, JOLLY, LA CASSAGNE, MONOD et RICHARD qui, en 1922 aient les premiers émis l'opinion, d'après les résultats de l'Institut du Radium à Paris, que la roentgenthérapie représente le traitement de choix des sarcomes ostéogéniques, alors même qu'une chirurgie conservatrice ait été employée. TAVERNIER, en 1929, pense qu'une survie prolongée peut être assurée par la radiothérapie utilisée seule, alors qu'à cette époque les Américains procédaient à l'amputation systématique. SABRAZES, JEANNENEY et MATHEY - CORNAT, dans leur ouvrage sur les tumeurs des os (1932), donnent également de l'importance à l'irradiation thérapeutique. MOORE, la même année publie un cas de survie à dix ans après radiothérapie seule, tandis que sur 70 cas ainsi traités, COLEY en 1933, puis en 1936, n'obtient de guérisons à cinq ans que dans 7 % des cas irradiés (5 cas sur 70).

MEYERING, en 1939, atteint une proportion de 10 % de guérison à cinq ans par le traitement radiothérapique seul, DYES parle de 25 % de guérisons à cinq ans ; mais des résultats désastreux sont également signalés puisque GUTTIEREZ, en 1927, n'enregistre que des échecs chez 12 malades irradiés, ECKER et POPPE constatent l'évolution rapidement mortelle de l'ostéosarcome irradié chez leurs six malades. On cherche alors à établir des degrés de radiosensibilité dans les sarcomes des os, et dès 1927, PIOT jugeait

que seules les tumeurs à myéloplaxes et les tumeurs métastatiques étaient radiosensibles, ce qui revenait à souligner, comme le firent également COLEY et BELOT, la radiorésistance des ostéosarcomes. Action inconstante de la radiothérapie, concluent BARTLETT et GRIEF qui mettent même en garde contre les effets parfois défavorables de l'irradiation sur l'évolution ultérieure du sarcome osseux.

Un précurseur des méthodes actuelles s'exprime dès 1925 : c'est BLOOGODD, qui conseille d'irradier préventivement les poumons, sièges habituels des métastases des ostéosarcomes. Il faudra attendre quarante ans pour que cette technique soit à nouveau envisagée.

Devant l'inconstance et la médiocrité des résultats, on conçoit que la chirurgie reprenne de l'importance, surtout lorsqu'elle se complète de radiothérapie profonde : technique jugée la plus bénéfique par DERMARCEL (1947). Cependant, un mouvement se dessine à partir de 1940, à la suite des travaux de FERGUSSON, contre l'amputation précoce, même suivie d'irradiation ; cet auteur montre en effet que la chirurgie radicale d'emblée risque d'être plus nuisible qu'efficace, en favorisant l'apparition des métastases ; au contraire, une amputation tardive après irradiation donnerait 29 % de survies à cinq ans, ce qui, comparé aux chiffres antérieurs, constituerait un réel progrès.

Pourtant, les neuf observations de PENDERGRASS, publiées en 1945, restent bien pessimistes, avec une survie maximale de deux ans après les sept amputations immédiates, et une survie maximale de onze mois après irradiation suivie d'amputation. La tension utilisée était de 165 kV.

Cependant, les efforts ne se relâchent pas pour utiliser au maximum les ressources de la radiothérapie, dont on renforce l'énergie, et qu'on applique avant l'acte chirurgical.

BACLESSE, en 1950, montre ce que l'on peut espérer de la roentgenthérapie dans les ostéosarcomes des os longs chez les sujets jeunes, tandis que la même année, TAVERNIER décrit une forme limitée, à évolution lente permettant une plus grande aisance thérapeutique et un meilleur pronostic. PREVO reste prudent, toujours en 1950, lors de l'analyse clinique de 205 cas de tumeurs des os, l'ostéosarcome demeurant la forme la plus décourageante. Par contre, COLEY et HARROLD obtiennent des survies de 5 ans ou davantage parmi leurs 59 cas de sarcome ostéogénique. PADOVANI, la même année insiste sur la nécessité d'un diagnostic précoce des tumeurs malignes des os ; DE BEAUMAIS traite avec un certain succès un sarcome ostéogénique du fémur par la seule radiothérapie (1953). H. DESGREZ et les GUERIN, DJOURNO pensent que les isotopes radio-actifs du Gallium (^{67}Ga) doivent trouver leur place dans le diagnostic et le traitement des tumeurs malignes des os (1954) ; les bilans établis par CREYSEL, par BOIX, par LEBRUN, restent dominés par une impression de découragement. Pourtant, les améliorations thérapeutiques se dessinent. DAHLIN, en 1957, fonde cette impression sur l'analyse de 2.276 cas, avec un pourcentage de 22 % de survies à cinq ans chez les malades traités par amputation immédiate ; COVENTRY fait la même année une analyse critique de 430 cas de sarcomes ostéogéniques, BRU et BELOSSI suivent l'évolution radiologique des ostéosarcomes irradiés ; BACLESSE, ENNUYER et CHAVANNE en 1958 reconnaissent que les résultats thérapeutiques sont moins favorables dans les ostéosarcomes type ostéogéniques que dans les réticulo-sarcomes, type tumeur d'EWING. Partisans de la chirurgie, JAFFE, en 1958, LICHTENSTEIN en 1959, atteignent le pourcentage de 10 % et au-delà de survies à cinq ans pour les ostéosarcomes traités chirurgicalement.

ROWLAND, DAHLIN, HAYLES et SULLIVAN, en 1960, fondent leur étude diagnostique et thérapeutique sur 193 tumeurs malignes des os chez l'enfant, sur un total de 338 cas ; le sarcome ostéogénique représente

20 % des cancers osseux de l'enfant. Cette forme est considérée comme comportant un pronostic plus sévère dans le jeune âge que chez l'adulte , AEGERTER en 1958, LICHTENSTEIN, en 1959, parlant d'un taux de survie à 5 ans de 5 à 10 %, Mais dans une statistique de la Clinique Mayo, COVENTRY en 1957, sur 430 ostéosarcomes de tous âges avait indiqué une survie à 5 ans de 19,1 %. Dans l'étude de ROWLAND, la survie à 5 ans a été obtenue dans 18,1 % des cas, ce qui montre que la tumeur n'est pas plus grave chez l'enfant que chez l'adulte, et "prouve la valeur d'une amputation précoce, la radiothérapie n'ayant que peu de valeur dans le traitement du sarcome ostéogénique" 1960).

Une nouvelle publication de HAYLES, DAHLIN et COVENTRY, toujours en 1960, se fonde sur 129 ostéosarcomes chez des enfants de 4 à 15 ans, au moment de l'établissement du diagnostic. Par ordre de fréquence décroissante des localisations, nous relevons :

66 fois	la partie inférieure du fémur
22	" supérieure du tibia
11	" supérieure de l'humérus
9	" supérieure du fémur
5	" inférieure du tibia
4	l'os iliaque
2	le maxillaire inférieur,

les autres localisations osseuses étant chacune représentée par un seul cas.

L'amputation a été pratiquée dans 101 des 122 cas permettant par leur localisation cette chirurgie radicale. Sur les 22 malades ayant survécu 5 ans ou plus, 21 avaient été traités par amputation. L'ablation limitée de la tumeur, avec ou sans irradiation post-opératoire n'a donné aucune survie à 5 ans. Chez 15 malades, la seule radiothérapie a été appliquée, une survie de 34 ans a été obtenue dans un de ces cas. Pourtant HAYLES et colla-

borateurs continuent à affirmer que selon leur propre expérience, la radiothérapie reste de valeur limitée dans le traitement des ostéosarcomes. Par contre, la chirurgie radicale, seule ou associée aux rayons X, a donné une survie à 5 ans dans 22,2 % des cas, à 10 ans, dans 19,5 % des cas.

Le pronostic est nettement plus favorable lorsque la localisation de la tumeur en permet l'ablation radicale. 2 malades ont succombé à des métastases tardives, 8 et 15 ans respectivement après l'amputation, sans qu'on puisse donner à cette évolution ralentie une explication satisfaisante.

HAYLES et collaborateurs pensent que la survie paraît quelque peu en rapport avec le degré d'anaplasie de la tumeur, puisque 2 des 4 sujets porteurs de tumeur de degré II ont survécu 5 ans ou plus, alors que sur les 60 malades porteurs de tumeur de degré III, 14 seulement (23,3 %) ont eu une telle survie, et seulement 6 malades sur 35 porteurs de tumeur de degré III (17,1 %).

C'est également l'opinion de PRICE qui, en 1961, établit un rapport entre le taux de survies, le degré histologique de la tumeur et sa structure anatomopathologique.

LINDBOM, SODERBERG et SPJUT, en 1961, font le point d'une série de 96 ostéosarcomes avec une survie moyenne à 5 ans de 18,5 %, chiffre proche de celui avancé par HAYLES et DAHLIN.

Mais ces auteurs ne font pas la distinction entre les résultats obtenus selon le moment, pré ou post-opératoire, de l'irradiation. SHERMAN et IRANI en 1962 conviennent modestement que la très longue survie de leurs 2 malades porteurs de sarcomes ostéogéniques "est inexplicable". Tandis que BACLESSE décrit les aspects microradiographiques d'un ostéosarcome du fémur, WEINFELD et DUDLEY, sur 94 cas de sarcomes ostéogéniques, sui-

vis au Massachusetts Général Hospital entre 1920 et 1960, n'améliorent pas le pronostic vital en variant les méthodes thérapeutiques. Par contre, FARREL et RAVENTOS, à l'Hopital de l'Université de Pennsylvanie, peuvent établir que l'irradiation de très haute énergie avant l'acte chirurgical améliore le pronostic vital.

Avant 1945, aucun malade, quelqu'ait été le traitement employé, n'a survécu plus de 18 mois ; après 1945, chez les 26 malades traités par amputation immédiate, ou radiothérapie seule, aucun n'a survécu plus de 3 ans. Par contre, 12 malades ont été traités par radiothérapie pré-opératoire à forte dose, suivie d'amputation : 5 d'entre eux ont eu des survies allant de 6 à 19 ans. Et si l'on sait que certaines formes d'ostéosarcomes connaissent une évolution relativement bénigne, on ne peut, étant donné leur rareté, leur imputer ces 5 cas prolongés. Il s'agit donc probablement d'un succès thérapeutique de la méthode radiothérapie première, chirurgie radicale ensuite.

A l'inverse, certaines observations illustrent une évolution accélérée, tel le cas de LASSERRE & BAUDET, concernant un enfant de 14 ans atteint d'ostéosarcome de l'humérus, dont le diagnostic a été suivi 3 mois plus tard par la constitution d'une métastase hépatique.

J. VERGES, DAWSON, font des mises au point de la question en 1962 et 1963 ; BRODY et FRY rassemblent les cas de l'Université de Michigan ; APPELGREN décrit une méthode autoradiographique de localisation des ostéosarcomes avec Sr^{85} ; AAKLUS expose 71 cas. PHILLIPS a été des premiers à montrer qu'un sarcome osseux pouvait apparaître à la suite d'un traitement radiothérapique (1963). KREBS et OLSEN eux, font une place étiologique au traumatisme local, JOHNSON cherche à établir une théorie générale pour les tumeurs des os. Et GUILLEMINET, CREYSEL et CORNET, apportent une guérison maintenue après 26 ans, par roentgenthérapie isolée.

EMMERICH, en 1964 cherche à préciser la radiosensibilité des sarcomes ostéogéniques. CHARDOT, en 1964, puis ROY CAMILLE en 1966, pensent pouvoir améliorer le pronostic des ostéosarcomes par une chimiothérapie en perfusions extra-corporelles.

MAC BRIDE fait, la même année, des essais de chimiothérapie avec HE 10734 ; LEE préconise une radiothérapie sous mégavoltage avant l'intervention. EKLING pense trouver des critères de différenciation des sarcomes des os selon la localisation et l'âge du malade ; la seule chirurgie a assuré au malade de DECOULX une survie actuelle de 16 ans. VICHARD et MACINOT montrent que le sarcome ostéogénique juxta-cortical, malheureusement rare, bénéficie d'un pronostic beaucoup plus favorable.

LACHARD traite en 1965 un sarcome de la mandibule par la chirurgie et la chimiothérapie, JUDET essaye la chirurgie et les perfusions cytolytiques. Des statistiques encore sont publiées par HERZOG en 1965 ; 170 cas allemands, par GROIDANICH, 100 cas italiens. FOSTER dit avoir constaté un certain allongement de la survie entre 1945 et 1959.

L'année 1966 nous apporte de précieuses indications : MAC KENNA et SCHWINN font le point de trente années d'expérience du Memorial Center et du James Ewing Hospital et 552 observations de cancers des os, 276 traitements chirurgicaux radicaux (193 amputations, 83 résections) ; 276 cas irradiés dont 141 avant l'amputation, soit sans intervention. Dans le pronostic des ostéosarcomes, il faut retenir le diamètre de la tumeur puisqu'aucune survie n'est obtenue lorsque celui-ci dépasse 15 cms ; l'élévation des phosphatases alcalines sériques, mais elle est terminale ; le type histologique ; le traitement et sa précocité. 141 cas ont été irradiés pré-opératoirement, avec, comme source du 200 kV dans la moitié des cas, le cobalt dans l'autre moitié, les doses variant entre 1.500 et 12.000 rads. Les survies ont été inférieures (22,7 % à 5 ans, 17,7 % ensuite) à celles de la chirurgie

radicale isolée (35, 8 % et 22, 7 % pour les 193 cas ainsi traités). L'irradiation seule n'a donné aucune guérison, alors qu'elle était utilisée dans un but curatif chez 47 malades. Le traitement idéal en 1966 paraissait être pour MAC KENNA l'amputation ou la résection large sans irradiation, moins d'un mois après la biopsie. La survie est alors de 34 % à 5 ans, de 29,3 % à long terme.

Sur les 258 ostéosarcomes, on relève 13,2 % de survies à 5 ans et 10,9 % à long terme, l'association radiochirurgicale donnant de relativement mauvais résultats, la chirurgie idéale seule donnant 18,4 % de survies à 5 ans et 15,8 % au delà. Ici encore, le sarcome juxta-cortical fait la preuve de sa bénignité relative avec 81,3 % de survies à 5 ans, et même 100 % après chirurgie idéale, et 76 % de survies à long terme. MAC KENNA signale comme étiologie possible de l'ostéosarcome une irradiation locale, retrouvée dans 22 cas (4 %). Etant appliqué le traitement chirurgical idéal, le pronostic dépend encore des dimensions et du type histologique de la tumeur.

VAN DEN BRENK propose comme méthode thérapeutique la technique de l'anoxie par tourniquet et l'oxénothérapie hyperbare associées à l'irradiation sous mégavoltage.

DAHLIN en 1967 étudie le sarcome ostéogénique à la lumière de 600 cas. CASTRO signale 5 cas de sarcome osseux post-radiothérapique. CADE commente 133 observations (1967) ; GARRINGTON analyse 56 cas d'ostéosarcome de la mandibule ; FRAUMENI traite des tumeurs malignes des os chez l'enfant et l'adolescent. O'HARA apporte 30 observations de sarcomes ostéogéniques diversement traités avec des survies de plus de 10 ans.

NOSANCHUK et BRODY, en 1969, publient un travail sur le sarcome ostéogénique et cherchent à fonder leur pronostic sur la soudure épiphysaire. 85 malades ont été sélectionnés, 50 hommes et 35 femmes, entre

10 et 52 ans ; le traitement a surtout consisté en amputation, avec éventuellement irradiation ou chimiothérapie complémentaires, la forme de traitement ne modifiant pas sensiblement la survie. La localisation la plus fréquente a été le voisinage du genou.

Des épiphyses non soudées ont été trouvées dans 35 cas, 18 hommes et 17 femmes ; soudées dans 42 cas, 27 hommes et 15 femmes. Or, sur ces 85 malades, 13 ont survécu entre 5 ans 3 mois et 34 ans. En particulier chez les malades de sexe masculin, le pronostic est extrêmement mauvais lorsque le sarcome se produit dans un os dont l'épiphyse n'est pas soudée ; aucune survie dans ce cas, contre 23,5 % dans le cas contraire. On sait que l'ostéogénèse maximale se produit avant la soudure épiphysaire, la croissance longitudinale maximale du membre inférieure se situant dans la région du genou, lieu physiologique de l'ostéogénèse la plus rapide (JOHNSON : théorie générale des tumeurs de l'os). Les épiphyses sont soudées plus tôt chez la fille que chez le garçon, ce qui pourrait expliquer la particulière gravité des sarcomes ostéogéniques chez les jeunes adultes de sexe masculin, le risque de malignité étant prolongé par le retard de la fermeture épiphysaire.

Des travaux récents enfin se sont attachés depuis quelques années à mieux connaître les conditions dans lesquelles s'effectue la croissance tumorale, et peut-être à aborder l'étude de l'évolution spontanée et l'histoire préclinique du cancer humain. D'où l'intérêt accordé à "la cinétique de la croissance tumorale", c'est-à-dire le rythme de l'extension de la lésion et naturellement les facteurs qui l'influencent. Nous verrons que ces nouvelles données interviennent dorénavant dans la recherche cancérologique et dans l'appréciation des résultats obtenus selon les techniques de traitement utilisées.

On voit, par ce rapide survol de la littérature mondiale, le chemin parcouru depuis les premières irradiations des cancers des os. Les

méthodes d'observations et de technique se sont améliorées, et l'on voudrait que les résultats thérapeutiques en bénéficient parallèlement

III - OBSERVATIONS

OBSERVATION 1 =

M. N. ABDELAZI, né en 1915, est victime d'un accident du travail en Juin 1950 : il reçoit sur la face antéro-externe de la cuisse gauche un moellon de 25 kg, ce qui entraîne la formation d'un large hématome.

En Octobre 1950, on constate une augmentation progressive du volume de la cuisse. Le compte-rendu histologique établit le diagnostic d'ostéo-chondrome du tiers inférieur du fémur gauche. Le malade entre dans le service le 9 Août 1953 pour un traitement radiothérapique : dose totale 11.500 R, sous 200 kV, sur la cuisse gauche postérieure et antérieure, au rythme de 1/2, distance un mètre sur des champs régionaux, 50 et 50 R la dose totale étant de 500 R, 12 int.

sur la région abdomino-crurale antérieure, 12, rythme 1/1 à 1m 20, 50 R par séance avec une dose totale de 2.050 R sur la cuisse gauche, champs antérieur, externe, interne, postérieur, rythme 2/1 distance 1m, 200 R et 150 R sur un champ régional, avec une dose totale de 4.800 R. On ne fait pas de chimiothérapie.

En Octobre 1954, on constate une tuméfaction en fuseau du 1/3 inférieur de la cuisse gauche, et en Mai 1955, une autre tuméfaction du 1/3 supérieur, avec adénopathie peu mobile en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure et une autre de siège sus-claviculaire droit. En Septembre 1955, survient une fracture pathologique de la diaphyse fémorale au 1/3 moyen, avec prolifération ostéogénique périphérique, vaste foyer ostéolytique central : amputation. La mort survient en Novembre 1957.

Ainsi, le début se situe en Juin 1950 ; malgré une amputation du 1/3 supérieur du fémur gauche et une radiothérapie de 11. 500 R, sous 200 kV (sans chimiothérapie, à ce moment, on ne disposait pas encore facilement de substances cytolytiques) la mort est survenue après une survie de sept ans, cinq mois.

*
* *

OBSERVATION 2 =

Madeleine G. . . , 15 ans, entre dans le service en Janvier 1962 pour ostéosarcome du 1/3 inférieur du fémur droit.

Un mois auparavant, à la suite d'un coup de pied de vache reçu au niveau de la face externe du genou droit, une tuméfaction s'est constituée huit jours plus tard avec grosse atrophie de la cuisse. Des clichés pris 15 jours après l'accident montrent une ostéolyse de l'extrémité inférieure du fémur, avec image "en feu d'herbes", fracture transversale et léger déplacement. Une biopsie permet le compte-rendu histologique d'ostéofibrosarcome. La radio pulmonaire, le 24 janvier 1962, est normale. La malade est mise en traitement par télécobalt.

En Février 1962, orthocinétique fémorale : 20 x 60, 1/1, 200, 3. 000 R, sans amélioration. Les radios faites en Février 1962 montrent une accentuation des images et l'apparition d'une nouvelle fracture. On poursuit la radiothérapie sur un champ limité à la lésion : 4. 000 R en 10 séances de 400 R, la dose totale reçue étant 8. 400 R en 8 semaines.

On associe une chimiothérapie par la Mitomycine à la dose de 40 mg, à raison de 4 milligrammes par jour pendant 10 jours consécutifs.

15 jours après la fin du télécobalt, le 13 Avril, on pratique une

amputation haute, sans examen histologique de la pièce opératoire.

De Mai à Août 1962, l'état général est bon, la cicatrisation est satisfaisante. Un cliché thoracique donne une image pulmonaire normale ; un cliché du bassin montre un aspect d'ostéoporose de la tête fémorale droite sans autres signes pathologiques.

En Novembre 1962, la malade est hospitalisée pour des douleurs de l'angle costo-vertébral droit remontant à une semaine. Les radios montrent une lyse de la 11ème côte droite et de l'apophyse transverse et articulaire vertébrale, correspondant à une métastase. Sur les clichés pulmonaires, on aperçoit une opacité de l'hémi-thorax droit. L'état fébrile grave est amélioré par les antibiotiques associés aux corticoides.

En Décembre 1962, on entreprend un traitement par Endoxan : 100 mg par jour pendant 8 jours ; on reprend le cobalt, 800 R, mais il est mal toléré, avec vomissements et aggravation de l'état général. La malade décède le 5 février 1963.

Ainsi, la survie aura été de 13 mois, après une cobaltthérapie de 8.400 R, associé à la chimiothérapie 40 mg, amputation 15 jours plus tard. Métastases osseuses et pulmonaires 7 mois après.

*

* *

OBSERVATION 3 =

Monsieur F. . . Christian, entre dans le service le 23 Septembre 1964, adressé par son médecin traitant pour effectuer une drill-biopsie osseuse au niveau d'une lésion suspecte de l'extrémité supérieure du fémur. Des douleurs atypiques six mois auparavant ont résisté aux thérapeutiques habituelles. En Mars 1964, des radios révèlent une destruction des travées osseuses de

l'extrémité supérieure du fémur gauche avec aspect géodique. L'état général est moyen. Le membre inférieur gauche présente une amyotrophie, la palpation de la région trochantérienne gauche, qui paraît un peu élargie, révèle une douleur. Pas d'adénopathie.

La drill-biopsie pratiquée le 12 Octobre 1964 donne : sarcome osseux polymorphe. On institue une chimiothérapie, Méthotrexate 5 mg par jour pendant 10 jours consécutifs.

Un mois après l'hospitalisation, la radio pulmonaire montre une opacité sous-hilaire droite, arrondie, de 1 cm 5 de diamètre, de type métastatique. On poursuit la chimiothérapie seule. En Décembre, l'état général est stationnaire, la numération formule sanguine est normale ; le malade a reçu 8 grammes d'Endoxan. L'état local reste inchangé. Sur les clichés pulmonaires, on note l'apparition d'une métastase hilaire droite et l'augmentation de la métastase pulmonaire gauche. Des troubles respiratoires apparaissent l'état général décline, la mort survient le 22 avril 1965.

Ainsi, la survie aura été de un an et un mois. Le traitement a été exclusivement chimiothérapique : 8 g d'Endoxan, et 50 mg de Méthotrexate, sans chirurgie ni cobalt.

*

* *

OBSERVATION 4 =

Mlle L ... Nelly, 19 ans, étudiante, entre dans le service le 2 juillet 1963 pour ostéosarcome du genou gauche. Le début remonte à Mai 1963 ; à la suite d'un traumatisme surviennent des douleurs importantes au niveau du genou gauche. Des radiographies pratiquées alors ont montré une condensation de la trame osseuse de l'épiphyse fémorale inférieure gauche,

remontant vers la diaphyse, avec de petites zones ostéolytiques et réaction périostée. Une biopsie pratiquée sous anesthésie générale permet le diagnostic histologique de sarcome squelettogène.

La malade entre en Juillet 1963 dans le service de Monsieur le Professeur MERLE d'AUBIGNE, à PARIS, où une désarticulation de la hanche est pratiquée. L'état reste bon pendant 7 mois, mais en Février surviennent 2 métastases pulmonaires au niveau du lobe inférieur droit. Une lobectomie inférieure droite est effectuée, avec des suites opératoires normales. Le Docteur LENNUYER, de l'Institut Curie, estimait alors qu'il était inutile de faire une cobaltthérapie complémentaire après la désarticulation, et encore plus inutile de pratiquer une chimiothérapie de couverture.

En Novembre 1964, soit 9 mois après la dernière intervention, apparaissent une nouvelle localisation pulmonaire dans le lobe pulmonaire supérieur gauche, et une métastase hépatique. La malade entre dans le service de Monsieur le Professeur ISRAEL pour un traitement polychimiothérapique ; mais elle décède trois mois plus tard.

Ainsi, la survie aura été de 2 ans. L'évolution a été marquée d'une désarticulation de la hanche sans cobalt, ni chimiothérapie, de l'apparition de métastases pulmonaires 7 mois plus tard, lobectomie, puis surviennent une nouvelle métastase pulmonaire ainsi qu'une métastase hépatique avec ultime tentative de polychimiothérapie.

*

* *

OBSERVATION 5 =

Mlle G ... Paulette, âgée de 16 ans et demi, entre dans le service le 11 février 1966 pour ostéosarcome du genou gauche. Le début re-

monte à un mois, avec une entorse du genou gauche, l'état s'améliore, mais un choc sur ce même genou réveille la douleur, tandis qu'une tuméfaction de la face externe du genou gauche apparaît, légèrement douloureuse, avec augmentation du diamètre local.

Une première radiographie est faite le 19 janvier 1967, elle ne montre rien d'anormal. Trois semaines après le choc, devant la persistance de la douleur et de la tuméfaction, une deuxième radiographie est faite, le 8 février 1967 : elle montre un remaniement de la structure osseuse du plateau tibial externe avec aspect pommelé et trainées opaques dans les parties molles. La radio pulmonaire est normale. L'examen clinique est négatif. Le traitement prévu est de 8.000 R sur l'ensemble du membre par télécobal-thérapie :

- . 6.000 R sur le tibia,
- . 7.000 R sur la lésion.

Une biopsie chirurgicale pratiquée après la première séance donne : sarcome ostéoblastique.

De Février à Avril, on fait un total de 8.500 R par cobalt, traitement bien supporté, suivi de la disparition des douleurs mais avec persistance d'un empâtement, de troubles trophiques avec amyotrophie quadricipitale.

En Mai 1966, le genou est inchangé. Une radiographie pulmonaire montre dans les 2 champs de nombreuses images arrondies. La malade reçoit du Melphalan : 6 comprimés de 2 mg, 2 fois par semaine.

La mort survient en Août 1966.

Ainsi, la survie aura été de 7 mois après cobalthérapie, totalisant 8.500 R, et chimiothérapie par Melphalan.

OBSERVATION 6 =

L'enfant R ... Joël, âgé de 10 ans, est adressé par l'Institut Gustave Roussy, pour traitement complémentaire d'un ostéosarcome indifférencié du fémur droit.

En Décembre 1960, l'enfant avait subi à l'Institut Gustave Roussy une désarticulation de la hanche droite, avec des suites opératoires simples, et un état général conserve jusqu'en Avril 1963, date à laquelle sont apparues des fractures spontanées de l'humérus droit et du cubitus gauche ; le traitement consiste en cobalthérapie, 4.000 R sur les 2 localisations et en immobilisation plâtrée. A ce moment, les radios pulmonaires sont normales.

L'enfant est vu au Centre François Baclesse de CAEN, en Juillet 1963 ; une radiographie pulmonaire est douteuse à droite.

Il est revu en Octobre 1963 pour douleurs de la colonne vertébrale et de l'avant-bras gauche, avec impossibilité d'étendre les doigts.

Un cliché de la colonne cervico-dorsale révèle une image d'ostéolyse au niveau de D 2, avec ostéolyse complète de la première côte.

Le traitement consiste en télécobalt 6.000 R sur les lésions métastatiques et en méthotrexate : 75 mg à raison de 2 comprimés de 5 mg par jour : l'état général s'améliore nettement, l'enfant ne souffre plus. Une radio pulmonaire montre une diminution de transparence de l'ensemble du poumon gauche.

En Janvier 1964, on constate une ostéolyse de l'arc postérieur de la huitième côte droite. On fait du cobalt sur un champ thoracique postérieur, en oblique droit : 8 x 12 - 300 - 1/3 - 3.000 R, associé à une nouvelle cure de méthotrexate : 2 comprimés par jour, pendant 10 jours.

En Mars 1964, on constate la fonte de la sixième côte, invisible sur le cliché, et un mauvais état général. Le malade décède en Juin 1964.

Ainsi, la survie aura été de 3 ans et 6 mois : le traitement a consisté en une désarticulation sans cobalt ni pré, ni post-opératoire ; l'état a été bon pendant 2 ans et demi ; puis apparaissent des métastases osseuses multiples traitées par cobalt plus chimiothérapie par méthotrexate.

*

* *

OBSERVATION 7 =

Monsieur T ... Jean, âgé de 21 ans, est adressé par un hôpital périphérique pour ostéosarcome du tibia ayant nécessité une amputation. Le début avait été marqué par des douleurs importantes dans le genou, en février 1960 ; le malade aurait été traité par radiothérapie, et amputé 5 mois plus tard, en Juillet 1960.

Actuellement, en Mars 1961, l'amputation remonte à 8 mois ; une radio pulmonaire de contrôle montre une opacité arrondie du parenchyme à droite et au niveau de la base gauche.

Un traitement par Endoxan : 200 mg par jour pendant 1 mois, soit une dose totale de 6 grammes, est alors entrepris. L'état général est alors très bon, mais l'opacité pulmonaire ayant progressé, on continue l'Endoxan jusqu'à la dose de 10 grammes.

Le 3 Juillet 1961, soit 1 an après l'amputation, apparaît une douleur dans la hanche gauche ; on constate la présence d'un nodule sous-cutané de la région sous-orbitaire droite.

Au traitement par l' Endoxan (1 comprimé), on associe du

Purinéto1 à la dose de 3 comprimés par jour et 4 comprimés de Cortancyl. Les formules sanguines restent satisfaisantes, mais l'opacité pulmonaire continue à augmenter et le malade décède le 20 Août 1961.

Ainsi, la survie aura été de 1 an et 7 mois. Le traitement a consisté en une amputation suivie de chimiothérapie, sans cobalt.

*

* *

OBSERVATION 8 =

Monsieur B ... André, âgé de 21 ans, est adressé au Centre de CAEN, pour tumeur de l'extrémité inférieure du fémur droit. Le début remonte à 4 mois, par un traumatisme et une entorse suivis d'une douleur persistante au niveau du genou et de phénomènes de blocage. Les radios effectuées au bout de 2 mois ne montrent qu'une légère décalcification au niveau de l'extrémité inférieure du fémur au-dessus des 2 condyles. On pratique une ménisectomie, à la suite de laquelle apparaît une tuméfaction de l'articulation ; sur les clichés, on constate le développement d'une zone d'ostéolyse occupant le condyle externe et gagnant vers la métaphyse ; une réaction périostée importante et une décalcification.

Les clichés pulmonaires ne montrent pas d'image métastatique. L'état général est moyen, avec fièvre persistante depuis l'intervention, la région du genou étant déformée par une tumeur volumineuse avec rougeur des téguments. Une drill-biopsie sous anesthésie générale, le 6 Novembre 1961, permet un compte rendu histologique : ostéo-chondro-fibrosarcome.

Le traitement consiste en télécobalt, 7.600 R associé au méthotrexate : 230 mg. Un mois après l'arrêt du cobalt, en Janvier 1962, on pratique une amputation haute, au tiers supérieur de la cuisse, avec des

suites simples. Une radio pulmonaire est normale. Le malade part pour aller travailler à Metz. De janvier 1962 à Octobre 1964, l'état général et local demeure très satisfaisant ; des radios pulmonaires faites régulièrement ne montrent pas d'images de métastases, jusqu'en Novembre 1964 où apparaît une métastase sous-claviculaire. Le malade est suivi pendant un an ; l'opacité augmente de volume, mais demeure isolée.

En Décembre 1965, le malade est à nouveau hospitalisé ; les clichés pulmonaires montrent des opacités multiples dans les 2 champs. On entreprend un traitement d'Endoxan, méthotrexate, Oncovin et corticoïdes . La mort survient en Février 1966.

Ainsi, la survie aura été de 4 ans et 8 mois. Le traitement a consisté en télécobalt 7 600 R, chimiothérapie par méthotrexate, amputation, chimiothérapie par Endoxan-Méthotrexate, Oncovin et corticoïdes.

*

* *

OBSERVATION 9 =

Monsieur H ... Michel, âgé de 63 ans, est adressé au Centre François Baclesse de CAEN par son médecin traitant pour fracture spontanée et tuméfaction de l'épaule droite.

Le début remonte à 2 ans, environ, avec des douleurs scapulo-humérales droite de type rhumatismal ; un rhumatologue consulté demande des radios de l'articulation, le 26 Août 1965 ; elles sont normales. On fait 3 injections intra-articulaires de corticoïdes.

En Novembre 1966, les douleurs réapparaissent, intenses, continues, diurnes et nocturnes, à type de broiement. Neuf nouvelles injections

intra-articulaires de corticoïdes sont sans effet. Apparaît alors une tuméfaction de l'épaule, avec accentuation des douleurs. Le malade est alors confié à un chirurgien qui découvre à l'intervention une masse tumorale de 10 x 5 x 6 cms entourée d'une coque fibreuse, encore que sans limitation précise. Le compte-rendu histologique donne : ostéosarcome périosté. Une tumorectomie est suivie, 15 jours plus tard, d'une aggravation de la douleur avec importante tuméfaction de la région. Des clichés pris le 4 Août 1967 montrent une fracture humérale droite, des images en "feu d'herbes", avec rupture de la coraciale ; l'omoplate droite se perd dans l'image tumorale. L'état général est conservé.

Les douleurs sont vives, diurnes et nocturnes ; une énorme tuméfaction englobe l'épaule et le bras droits, avec circulation collatérale, rougeur et chaleur. La circonférence est de 61 cms à droite, contre 30 cms à gauche.

Traitement prévu : Cobalt 8.000 R sur un volume débordant largement l'ensemble des lésions, en 6 semaines, associé à une chimiothérapie par Méthotrexate : 10 mg intra-musculaire une fois par semaine, Endoxan : 2 comprimés par jour, 5 jours par semaine.

Le 30 Décembre 1967, apparaissent 2 opacités probablement métastatiques, l'une axillaire gauche, de 1 cm de diamètre, l'autre au niveau du lobe inférieur gauche, de 1,5 cm de diamètre. Pourtant, les douleurs ont cessé, l'état général reste bon, le malade poursuit régulièrement sa chimiothérapie, bien tolérée sur le plan hématologique. Les métastases pulmonaires augmentent progressivement de volume et se multiplient. Le malade décède le 26 Août 1968.

Ainsi, la survie aura été de 3 ans. Le traitement a consisté en une tumorectomie partielle, cobalt, chimiothérapie par Endoxan et Méthotrexate.

OBSERVATION 10 =

L'enfant S ... Eric, âgé de 12 ans, entre dans le service le 6 Octobre 1964 pour ostéosarcome du genou gauche.

Le début est difficile à préciser ; il aurait fait, 5 mois auparavant une chute à l'école, avec petite tuméfaction persistante pendant plusieurs jours au siège de la lésion actuelle. Depuis une quinzaine de jours, soit quatre mois et demi après la chute, sont apparues une douleur et une tuméfaction. Des radiographies faites à ce moment montrent une zone ostéolytique irrégulière siégeant au centre de la métaphyse tibiale gauche, sans rupture de la corticale ni lésion visible dans les parties molles.

Une biopsie chirurgicale donne alors le compte rendu histologique : sarcome ostéogénique.

L'état général est bon, les radios pulmonaires sont normales, l'abdomen est souple, sans hépatomégalie. Au niveau de la partie externe du genou gauche, une tuméfaction de volume modéré peu douloureuse au toucher, est constatée, sans limitation des mouvements de l'articulation.

On commence immédiatement le télécobalt sur un grand champ occupant la moitié supérieure de la jambe et de la cuisse, en remontant jusqu'aux territoires inguinaux, à la dose de 1.000 R. Une drill-biopsie sous anesthésie générale confirme : sarcome squelettogène.

Le traitement par télécobalt se situe du 1er Juin 1964 au 11 Août 1964 avec un total de 7.600 R, et la répartition suivante :

Localisation des champs cruro-jambiers :

Genou gauche antérieur : Champ de 14 x 20 cms, rythme 1/3, dose séance : 500 R. Total : 4.000 R, rythme 1/2 R, total : 1.200 R.

Genou gauche postérieur : Champ de 14 x 20 cms, rythme 1/2 - 400 R par séance, total : 1.200 R.

Latéro-externe : Champ 14 x 20 cms, rythme 1/2 ; dose par séance : 40 R
dose totale : 1.200 R.

Les clichés pulmonaires ne révèlent pas d'images suspectes. Les radios du genou montrent une image stationnaire.

On associe en même temps le Méthotrexate, à la dose totale de 150 mg. Le cobalt est bien supporté dans l'ensemble, en dehors d'un érythème important, suivi d'une lésion exsudative au niveau du creux poplité. L'amélioration fonctionnelle est nette, avec disparition des douleurs.

En Octobre 1964, on observe une amélioration de l'image de condensation et des spicules des parties molles ; pas de métastases.

Le 6 Novembre 1964, on procède à l'amputation de la cuisse gauche, au tiers inférieur, trois mois après la fin du traitement par cobalt. Compte rendu histologique de la pièce opératoire : STERILE.

En Septembre 1966, au cours de l'année 1967 et au dernier examen en Août 1969, l'état demeure excellent ; l'examen clinique est normal, les clichés pulmonaires sont négatifs. Revu tous les six mois, l'enfant mène une vie normale.

Ainsi, la survie est actuellement de 5 ans. Le traitement a consisté en télécobalt 7.000 R, associé au Méthotrexate 177 mg, amputation 5 mois plus tard ; histologie négative, bon état général.

*

* *

OBSERVATION 11 =

Monsieur H... Hadji, âgé de 19 ans, nous est adressé par son médecin traitant en Iran pour ostéosarcome probable de l'extrémité supérieure du tibia gauche, en Mai 1964.

Le début remonte à Décembre 1963, 5 mois auparavant, par des douleurs dans le genou gauche, sans notion de traumatisme connu. En Iran, le malade a été traité sans succès par la phénylbutazone, les corticoïdes et les antalgiques.

Des radios en Mai 1964 montrent une lésion ostéocondensante du tableautibial externe, descendant jusqu'à la jonction diaphyso-épiphysaire avec de nombreux spicules perforant le périoste et infiltrant les parties molles voisines. Les clichés pulmonaires ne montrent aucune image suspecte.

Le malade est hospitalisé au Centre François Baclesse. L'état général est bon : la vitesse de sédimentation est légèrement accélérée. Une tuméfaction modérément volumineuse occupe la face antérieure de la jambe gauche, au dessous du genou.

Le télécobalt est entrepris, à la dose totale de 7.000 R :

1 - 4.000 R en orthocinétique sur le membre inférieur gauche, sur un champ de 8 x 60 cms, au rythme de 1/1, 200 R par séance avec un total de 4.000R, du 6 Octobre au 10 Novembre 1964 ; puis,

2 - 3.000 R sur la lésion seule, par un champ tibial antérieur de 6 x 20 cms, au rythme de 2, à la dose de 200 R par séance, avec un total de 1.400 R : deux séries :

par un champ de 4 x 20 cms, au rythme de 2, 200 R par séance, avec un total de 1.200 R.

On fait en même temps une chimiothérapie par Méthotrexate

177, 5 mg à raison d'un comprimé par jour, du 21 Octobre au 15 Décembre 1964.

En fin de traitement, l'état général est bon, avec une légère régression de la tumeur, mais on distingue un petit trait de fracture de la métaphyse.

En Février 1965, une radio pulmonaire est normale. Au niveau du membre inférieur il n'y a pas de recalcification, la fracture métaphysaire est toujours visible ; les images condensantes semblent déborder le cartilage de conjugaison pour atteindre l'épiphyse : il n'y a pas d'amélioration.

En Mai 1965, soit 6 mois après la fin du cobalt, on procède à une amputation de cuisse au tiers supérieur. Le compte rendu histologique est négatif.

Les clichés pulmonaires demeurent normaux le 1er Juin 1965. Fin Juin 1965, un épisode grippal avec ictère persiste 3 semaines. En somme, entre Novembre 1964 et Décembre 1965, l'état général est demeuré excellent, avec cicatrisation satisfaisante du moignon. Le malade part en convalescence avec des clichés pulmonaires toujours négatifs.

En Décembre 1965 toutefois, apparaît une tuméfaction au niveau du moignon, douloureuse, à poussées alternées de progression et de régression, l'état général et pulmonaire demeurant bon. Au niveau du fémur, il existe une ostéolyse discrète de l'extrémité distale du fémur, sans aucun signe suspect.

Le 10 Décembre 1965, on procède à une régularisation du moignon, avec résection d'environ 4 cms. Le compte rendu histologique ne révèle AUCUN SIGNE SUSPECT.

La mise en place d'une prothèse est faite en Février 1966. Aux

examens successifs, l'état général, local et pulmonaire demeure excellent.

Ainsi, la survie depuis la cobalthérapie 7.000 R et la chimiothérapie, suivies 6 mois plus tard d'amputation, est actuellement de 6 ans. Mais le fait essentiel est la constatation, à l'amputation et à la régularisation du moignon 6 mois plus tard, d'une histologie négative. Le traitement a donc stérilisé cet ostéosarcome, ce qui explique sans doute l'absence d'essaimage et de métastases pulmonaires à ce jour.

*

* *

OBSERVATION 12 =

Mlle LEL ... Suzanne, âgée de 13 ans, nous est adressée par son chirurgien pour tumeur tibiale supérieure droite, le 26 Mars 1970.

Trois mois auparavant, une douleur serait apparue au niveau de la jambe droite, à la marche. Des radiographies pratiquées à cette époque montrent une lésion typique de sarcome ostéolytique avec fracture de la corticale.

Une biopsie aurait été pratiquée rapidement, sans irradiation préalable, confirmant le diagnostic d'ostéosarcome ostéolytique.

A l'examen, l'état général est conservé, et l'on note une tuméfaction avec cicatrice de biopsie tibiale supéro-externe droite, de 8 x 6 cms, douloureuse à la palpation, ainsi qu'une atrophie du quadriceps droit.

Une radio pulmonaire est normale.

L'hémogramme montre 4.100.000 G.R. - 7.850 G.B.

La mise en traitement par télécobalthérapie est faite le 26.3.70

Dès le début de traitement, disparition rapide des douleurs. Dans ce cas, outre l'action cytostatique du cobalt, il est à noter l'excellent effet antalgique.

*

* *

OBSERVATION 13 =

Mlle JA ... Denise, âgée de 20 ans, est adressée au Centre François Baclesse pour ostéosarcome du genou gauche.

4 mois auparavant, c'est-à-dire au mois de Décembre 1969, serait apparue une douleur, spontanément, sans traumatisme, celle-ci devient peu à peu permanente, entraînant de l'insomnie.

Une immobilisation sous plâtre au lit est décidée par son médecin traitant, mais au bout d'une quinzaine de jours, la douleur devient intolérable et le plâtre est enlevé. La malade est hospitalisée dans notre Centre.

A l'examen : l'état général est conservé, le genou gauche est augmenté de volume dans son ensemble, déprimé, chaud et douloureux spontanément et à la palpation. Les mouvements sont très limités et l'extension complète est impossible.

On ne note pas d'adénopathie au creux inguinal gauche. Le genou droit est strictement normal. Il n'y a pas d'hépatomégalie palpable. L'hémogramme est normal : 4.500.000 G. R. - 5.600 G. B.

La V. S. est légèrement accélérée, 33 - 62 - 76 - 90.

Des radiographies pratiquées dans le service le 23 Février 1970 montrent au niveau de la partie inférieure de la métaphyse fémorale infé-

rière gauche, une vaste plage d'ostéolyse à contours irréguliers et flous, sur 6 cms de haut, 5 cms de large, 3 cms d'avant en arrière, avec rupture de la corticale en avant. Il existe un oedème considérable des parties molles, avec des images d'envahissement en feu d'herbes.

La radio pulmonaire ne montre pas d'image de métastase, les tomographies non plus. Un test au strontium pratiqué le 3.3.1970 montre une hyperfixation très importante du genou gauche sur les comptages étagés.

Après une séance de cobalt, de 500 Rads, une biopsie chirurgicale est pratiquée, qui confirme le diagnostic d'ostéosarcome à prédominance ostéolytique. Une semaine après, le traitement radiothérapique est repris à raison de 3 séances par semaine pendant 7 semaines, délivrant une dose de 7.000 R équivalents, correspondant à une N.S.D. de 1950.

Au bout de la sixième séance de cobalthérapie, le volume de la tuméfaction est inchangé, mais les douleurs sont devenues plus tolérables. Nous avons comme dans le cas précédent à noter ici un effet antalgique marqué du cobalt.

*

* *

OBSERVATION 14 =

Mlle VO... Colette, âgée de 17 ans, nous est adressée par l'hôpital, pour ostéosarcome probable du tiers supérieur du tibia droit.

Le début remonte à 2 mois auparavant par une entorse du genou droit, c'est à dire en Octobre 1967, guérie par le repos. Quinze jours après la "guérison", apparition de douleurs locales nettes, surtout à l'effort, diurnes mais aussi nocturnes, entraînant l'insomnie. Pas de température, ni amaigrissement, ni toux, ni asthénie.

La malade est hospitalisée le 28 Décembre 1967 : tuméfaction du tiers supérieur de la jambe droite de la grosseur d'une bille, chaude et douloureuse.

La radiode jambe faite le 28 décembre 1967, révèle des images mixtes d'ostéolyse et d'ostéogénèse du tiers supérieur du tibia avec boursofflure corticale qui n'est pas rompue. Discrètes images d'extension aux parties molles dans la région interne. Radio poumons, le 29 Décembre 1967 : R A S.

Le 3 Janvier 1968, une biopsie est pratiquée qui confirme le diagnostic de sarcome ostéogène à tissus combinés.

La vitesse de sédimentation est accélérée - phosphatases alcalines : 5, 52 U B.

Circonférence de la jambe : 32 cms à droite, 27 cms à gauche.

Traitement prévu : télécobalt 6.000 R sur l'ensemble du tibia et 8.000 R sur la zone tumorale seule.

Traitement bien supporté du 18 Janvier au 18 Mars 1968.

Un mois après, un contrôle radio est pratiqué et montre des images condensantes et lytiques de l'extrémité supérieure du tibia sur une hauteur de 10 cms, respectant le plateau tibial, ainsi qu'un envahissement des parties molles, rupture périostée avec éperon. }

Disparition complète des douleurs, flexion et extension de la jambe presque normales, seulement amyotrophie de la cuisse droite.

Revue en Mai, Juin, Juillet, Août. Les radiographies pulmonaires pratiquées se sont avérées normales, quant à celles du tibia, elles montrent un état stationnaire des images ostéogéniques, avec aspect de reconstruction

osseuse au niveau des lacunes de l'extrémité supérieure du tibia.

Octobre 1968 : 6 mois après la fin de traitement par cobalt, la jambe ayant une bonne valeur fonctionnelle permettant une vie pratiquement normale, on hésite étant donné le sexe, à proposer une amputation systématique.

Nouvel examen en Octobre, Novembre, Janvier 1969, excellent état local et général.

Le 16 Janvier 1969, un test au strontium est pratiqué. Les balayages longitudinaux au niveau des membres inférieurs droits montrent une hyperfixation au niveau de la cheville et du genou ; quant à gauche, R A S .

- sagittal : petit pic au niveau de DI0 - D6 - D4 - D3 - crâne,

- transversaux : scapulaires R A S.

thoraciques R A S.

sacro-iliaques : fixation plus importante à droite,

trochanter : petite fixation à droite,

genou : hyperfixation à droite,

cheville : hyperfixation à droite.

11 jours après injection de strontium 85, des comptages étagés sont pratiqués (28. 1. 69) : taux métastatiques au niveau du tibia droit, partie supérieure profil externe, cheville droite, sacro-iliaque.

Juin 1969 : excellent état général et local.

Nouveau test au strontium qui confirme l'hyperfixation relative de la cheville droite et tibia droit.

8 Janvier 1970 : Bon état général.

Radio poumons : normal .

Au total :

- . début, il y a 2 ans,
- . traitement cobalthérapique seul,
- . depuis : surveillance clinique et radiologique,
- . excellent état local et général,
- . pas de chimiothérapie.

*

* *

OBSERVATION 15 =

M. JO ... Pierre, âgé de 17 ans 1/2, adressé par l'hôpital de LISIEUX le 12 Janvier 1970.

Le début remonte à 2 mois, avant l'hospitalisation par douleurs au dessus du genou droit, c'est à dire en Novembre. Les premières radios faites en Novembre avaient fait penser à une étiologie tuberculeuse, puis en second lieu à une tumeur d'Ewing.

Biopsie faite le 2 Janvier, le compte rendu histologique est le suivant : ostéosarcome.

Radio poumons : pas d'image de métastase.

Etat général satisfaisant.

Radio : os élargi en fuseau et présente une image ostéolytique et condensante sur 13 cms de haut. Réaction périostée modérée avec rupture du périoste, important envahissement des parties molles.

Traitement : schéma essai 01.

Scintigramme hépatique : normal.

Radio poumons (27 janvier 1970) existence d'un gros hile droit.

Tomos pulmonaires : opacités hilaires droites, à limites externes, convexes, polylobées, sur la coupe à 7 cms, petit nodule parenchymateux de l'apex droit, de nature suspecte.

Test au strontium le 17 Février 1970 : hyperfixation du fémur droit et de D8.

Traitement prévu : 7.000 R sur lésion osseuse et des parties molles. Chirurgie retardée, soit par nécessité en cas de poursuite évolutive locale, malgré l'irradiation, soit à titre systématique après la fin de radiothérapie en l'absence de métastase confirmée.

*

* *

OBSERVATION 16 =

Mlle ME ... Maryvone, âgée de 20 ans, adressée par l'hôpital de CHERBOURG, pour ostéosarcome du tibia avec métastase pulmonaire.

A la suite d'une chute de patins à roulettes, apparition 2 mois plus tard d'une vive douleur empêchant la flexion du genou. Cette douleur se calme spontanément, mais réapparaît sept mois plus tard. A cette époque, radiographies et biopsie sont pratiquées à l'hôpital de Cherbourg, la jeune fille est hospitalisée ensuite à CAEN, le 17 Février 1969, c'est à dire 9 mois après le début des troubles.

Le diagnostic s'avère être : ostéosarcome ostéogénique.

Radio poumons : montre un épanchement de la grande cavité droite remontant jusqu'au deuxième espace intercostal antérieur.

Un test au strontium pratiqué le 24 Février 1970 montre une

hyperfixation au niveau du genou gauche.

L'hémogramme est satisfaisant.

Phosphatases alcalines à 10,8 unités.

Un traitement chimiothérapique par Méthotrexate I. V. est entrepris à raison de 80 mg par semaine et Endoxan 200 mg tous les 2 jours.

En même temps, mise en traitement par télécobalt :

LOCALISATION des CHAMPS	Dimensions	Incidence	Rythme	Dose séance
Tibia gauche lat. D	14 x 21	←	4	1 5 0
" G	14 x 21	→		1 5 0
Thoracique ant. D	16 x 24	↓	2	1 5 0
" post. D	16 x 24	↑		1 5 0

Total jambe gauche : 6.000 Rads équ.

Total poumon droit : 4.000 Rads équ.

A mi-traitement : amélioration de l'état général - disparition de la douleur ; hémogramme satisfaisant au niveau des 3 lignes ; les phosphatases alcalines ont encore augmenté : 6,4 ; R poumons : la base droite est toujours occupée par une volumineuse opacité.

Fin de traitement le 9 Avril 1969 : état général moyen. Il ne semble pas y avoir de régression tumorale. La tumeur mesure 8 cms de long sur 6 cms de large et paraît s'être développée en épaisseur.

On reprend le cobalt sur la jambe gauche jusqu'à 8.000 R.

Le 23 Avril 1969, un scintigramme hépatique montre un aspect inhomogène - vaste lacune de la moitié inférieure du lobe droit. Hypofixation du lobe gauche - métastase probable.

Le 10 Mai 1969, la malade rentre chez elle ; l'état général est meilleur, la tuméfaction tibiale paraît avoir un peu diminué et n'est plus douloureuse. Pas de dyspnée - légère amélioration de l'image pulmonaire.

Un mois après, nouvelle hospitalisation.

Radio jambe : montre un aspect stationnaire des lésions.

Radio poumons : apparition d'une opacité de tout le poumon droit avec attraction du médiastin vers la droite et pincement des espaces intercostaux, image en faveur d'une atélectasie. D'autre part, à gauche, opacités arrondies disséminées, de 5 cms de diamètre environ.

Un mois après, altération de l'état général, un traitement par Méthotrexate est repris, mais mal supporté sur le plan digestif, et hématologique. Augmentation très importante du volume et du nombre des métastases pulmonaires, entraînant une dyspnée et crachats hémoptoïdiques.

On conseille, malgré cela, la poursuite de la chimiothérapie, mais, le 14 Octobre 1969, la malade décède dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigue.

Au total :

- . malade qui consulte 9 mois après l'apparition de troubles,
- . traitement par télécobalt : 8. 000 R équ. sur lésion,
4. 000 R poumon droit,
- . polychimiothérapie par-Méthotrexate 80 mg, une fois par semaine pendant 3 semaines, puis 660 mg en 48 hres , suivie d'acide follinique.
- Endoxan,
- Velbé.
- . la survie aura été de 17 mois après le début des troubles.

IV - RAPPEL ANATOMOCLINIQUE

Nos observations personnelles, les faits rapportés dans la littérature, permettent de dégager succinctement quelques caractéristiques anatomocliniques des ostéosarcomes des extrémités.

Parmi les tumeurs malignes des os, qui réunissent diverses variétés anatomopathologiques, chondrosarcomes, fibrosarcomes, sarcomes juxta-corticaux, l'ostéosarcome occupe une place prédominante, atteignant la proportion de 50% dans la statistique de MAC KENNA. A l'origine, on peut trouver un traumatisme, une irradiation osseuse, une dysplasie fibreuse, un Paget. Les signes de révélation sont surtout la douleur, fixe, continue, atroce parfois, diurne et nocturne, paroxystique aussi ; elle est rarement atténuée, mais inquiète alors par sa persistance.

Une tuméfaction locale, persistante et douloureuse, pouvant entraîner une gêne fonctionnelle de l'articulation ; plus exceptionnellement, une fracture spontanée.

Au premier examen du malade, on précisera le mode de début, l'absence d'antécédents ostéomyélitiques ou tuberculeux. Localement, les téguments sont intacts, l'articulation est normale, il n'y a pas d'adénopathies, et l'état général est conservé. Le diagnostic, pour lequel les signes biologiques manquent à cette période initiale, est radiographique, en montrant des images de destruction, d'ossification ou de décalcification. La tumeur est mal délimitée par rapport au tissu osseux environnant, aux parties molles envahies après rupture de la corticale. Les images typiques sont dites en pelote d'épingles et surtout en feu d'herbes.

Un éperon périostique formé par des spicules est constaté à la limite diaphysaire de la tumeur. Mais ce sont là déjà des aspects achevés, alors qu'une tumeur à ses débuts peut ne donner qu'une érosion en coup d'ongle, une opacité irrégulière peu étanche, une diminution de la trabéculatation normale, voire une tache floue d'ostéoporose. En cas d'hésitation les clichés seront renouvelés, bien centrés, sous incidences multiples, comparés à ceux du côté sain, en variant la pénétration du rayonnement ; les tomographies peuvent être nécessaires. Les signes discrets de malignité sont à rechercher, absence de netteté des contours, rupture de la corticale, spicules perpendiculaires à l'axe de l'os, réaction périostique précoce, densification, éperon. La répétition des examens radiographiques tous les 10-15 jours révèle la progression de la lésion.

Le diagnostic histologique s'impose, par la biopsie chirurgicale, par la drill-biopsie sous anesthésie, et naturellement sur les pièces opératoires. Si tous les sarcomes osseux primitifs sont des ostéosarcomes, on peut cependant distinguer les fibrosarcomes, les chondrosarcomes, les réticulosarcomes, les sarcomes à myéloplaxes, les sarcomes ostéogéniques osseux, les ostéosarcomes qui seuls nous intéressent ici.

Dans les ostéosarcomes squelettogènes, il faut sur le plan histopathologique se souvenir que les tissus ne sont pas séparés les uns des autres, mais mélangés, unis par des formes intermédiaires, répondant à des modalités évolutives variées à partir d'une souche commune à potentiel multiple. Les sarcomes squelettogènes à tissus associés peuvent donc être considérés comme des tumeurs mixtes, avec tous les intermédiaires entre les trois groupes principaux désignés selon la dominante tissulaire de la lésion :

- . ostéosarcomes ostéoblastiques,
- . ostéochondrosarcomes,
- . ostéofibrosarcomes.

On peut y ajouter le sarcome parostéal ossifiant, ou ostéosarcome juxta-cortical, rare mais intéressant par sa relative bénignité.

Livré à lui-même, l'ostéosarcome évolue par poussées jusqu'à la mort en un ou deux ans. La métaphyse se déforme, les parties molles participent à la progression, amyotrophie, peau chaude, veines dilatées, troubles de compression ; les métastases sont quasi-inéluctables, au niveau du poumon surtout, parfois aussi le foie, le rein, le cerveau, les os, sont envahis. La mort survient en cachexie extrême.

Traité, l'ostéosarcome conserve un pronostic très sévère. Rares sont les "guérisons" et même les survies prolongées.

Il se produit des récidives locales, et surtout, des métastases. S'il existe des formes aiguës, avec métastases précoces, on observe également des formes lentes, connaissant des stabilisations spontanées.

Anatomiquement, on peut distinguer trois aspects : le sarcome ostéolytique central, donnant fréquemment des fractures spontanées, d'évolution rapide très maligne ; le sarcome ossifiant central métaphysaire ou diaphysaire ; l'ost ochondrosarcome primitif, rare, chez le sujet jeune.

Les ostéosarcomes peuvent se développer secondairement à partir d'un chondrome, d'une exostose ostéogénique, d'une maladie de Paget, chez les adultes âgés.

Bien que difficile, le diagnostic précoce est impératif, car seul un traitement immédiat peut assurer des résultats.

V - PRINCIPE des ESSAIS THERAPEUTIQUES.

On ne fera avancer une thérapeutique efficace des ostéosarcomes qu'en adoptant certains critères aussi bien dans la conduite du traitement que dans l'appréciation des résultats. Actuellement, il y a lieu de tenir compte :

- . de la cinétique de la croissance tumorale,
- . des résultats des statistiques chirurgicales,
- . des résultats des statistiques radiothérapiques, avec chirurgie

retardée, ce qui correspond à la tendance actuelle de nombre d'auteurs.

A) LA CINETIQUE de la CROISSANCE TUMORALE.

COLLINS, BREUR, COMBES, ont montré par l'étude des courbes de croissance des métastases pulmonaires que dans 80 % des cas environ, lors du premier examen il existait déjà des métastases non décelables par la clinique et l'examen radiologique. L'amputation d'emblée ne peut donc, au mieux, être efficace que dans 20 % des cas, ceux qui n'ont pas encore constitué de métastases pulmonaires : c'est donc une mutilation le plus souvent inutile. Par contre, l'amputation suffisamment retardée va permettre aux métastases latentes de se révéler sur les clichés : pour cela il faut qu'elles atteignent un diamètre d'un centimètre. 90 % des métastases se manifestent au cours des neuf premiers mois (WINDEYER).

Mais, au niveau de la tumeur primitive elle-même, il y a lieu de mettre en application des données récemment acquises dans le domaine de la cinétique de la croissance tumorale. Les premières études dans ce domaine avaient été effectuées sur l'homme, ce qui suppose des conditions difficiles. Depuis 13 ans, des indications acquises expérimentalement ont enrichi nos connaissances.

La cinétique de la croissance tumorale peut être définie selon les termes employés par P. DENOIX, comme le rythme de croissance de la tumeur, établi d'après l'aspect extérieur de celle-ci. La courbe de croissance n'est jamais que l'apparence de la réalité dont nous devons le plus souvent nous contenter. Mais l'expérimentation peut essayer de démembrer les phénomènes qui, à l'intérieur de la tumeur, vont modifier le volume constaté. La croissance tumorale est évaluée en clinique d'après les signes recueillis par la palpation, d'après les images radiologiques ; mais d'emblée, on se heurte à une première difficulté lorsqu'il s'agit d'apprécier les dimensions de la tumeur. Pour de telles études, les métastases pulmonaires constituent un "matériel de choix" : elles se présentent en effet sous la forme d'images radiologiques parfaitement définies, correspondant à des volumes que l'on peut assimiler à des sphères, puisque les métastases se développent pratiquement sans contrainte extérieure dans un parenchyme très mou.

Autre problème à résoudre, celui des composantes histologiques de la masse tumorale dont on n'aperçoit que les contours. Toute tumeur solide comporte au moins 2 éléments ayant chacun leur rythme de croissance propre ; les cellules malignes, le stroma. Tant qu'on ne disposait pas de données biologiques, on pouvait admettre 2 éventualités : toutes les cellules sont engagées dans un cycle de division, le rythme de la tumeur dépendant étroitement de la durée du cycle cellulaire ;

ou bien des phénomènes existent sous l'influence desquels toutes les cellules qui se sont divisées ne vont pas nécessairement se dédoubler à leur tour : cette seconde éventualité ayant par la suite été trouvée conforme à la réalité. Il existe, en effet, un facteur de pertes cellulaires auquel on peut donner un certain coefficient : facteur à ajouter à la multiplication cellulaire pour obtenir une croissance tumorale se déroulant à une allure déterminée. Le terme de coefficient de pertes cellulaires est plus exact que celui de soustraction, trop absolu, supposant que le

nombre des cellules perdues est constant, ou au moins indépendant du nombre des cellules tumorales. En exprimant les pertes cellulaires en proportion des cellules produites, on constate que si le coefficient de perte est de 100 %, la tumeur reste quiescente en apparence : son volume ne change pas. C'est ce qui explique la stabilité apparente de certaines métastases, mieux en tout cas qu'en admettant comme naguère qu'un volume qui ne change pas indique que la tumeur n'est pas le siège de multiplications cellulaires. Si les pertes excèdent la multiplication cellulaire, la tumeur régresse, comme on peut parfois en effet l'observer.

Il est impossible actuellement d'établir la nature et le nombre des facteurs de pertes cellulaires. Théoriquement, on peut invoquer : l'anoxie, le manque de substances nutritives par développement insuffisant du stroma conjonctivo-vasculaire, réaction immunitaire de l'hôte, voire mutations léthales de certaines cellules.

Pour le biologiste, la cinétique de la croissance tumorale n'est plus seulement l'évolution spontanée du volume de la tumeur, mais davantage le nombre de cellules tumorales présentes en un point déterminé ainsi que les facteurs susceptibles d'influencer ce nombre. La cinétique des tumeurs solides, qui, en clinique humaine représente de 95 à 98 % des lésions malignes, peut être étudiée de façon synthétique, d'après le résultat global de l'influence des différents paramètres de la cinétique : on rejoint la notion de croissance tumorale telle qu'on l'utilise en clinique. La différence est seulement qualitative, les courbes de croissance des tumeurs expérimentales sont plus précises. Elle peut être étudiée aussi de façon analytique, à partir d'investigations biologiques à l'échelon de la cellule tumorale : étude analytique des différents paramètres dont la mise en jeu aboutit à la cinétique de croissance. Il faut donc considérer systématiquement les 2 aspects de la cinétique tumorale :

- . le rythme d'accumulation des cellules en un endroit donné,
- . le rythme de production cellulaire.

Pour une telle étude, nous disposons de l'emploi de substances radio-actives, en particulier la thymidine tritiée, qui n'est retenue qu'au niveau des noyaux des cellules qui sont en train de doubler leur contenu en acide désoxyribonucléique en vue d'une prochaine mitose. Les préparations auto-historadiographiques permettent de mesurer avec une bonne précision le pourcentage des cellules marquées et de suivre l'évolution des cellules dans leur cycle pour un même type de tumeur.

Il existe 3 paramètres de la croissance tumorale :

- . le cycle cellulaire, dont la durée est appréciée par les méthodes isotopiques et qui comporte une phase d'activité métabolique, une phase de synthèse du matériel chromosomique, une phase prémitotique, une phase de mitose, le cycle ayant souvent une durée d'un jour, mais chaque phase ayant sa durée propre, la mitose est la phase la plus courte (30 minutes), la phase de synthèse du matériel chromosomique est 10/20 fois plus longue ;
- . le coefficient de prolifération, rapport entre les cellules engagées dans un cycle de division et le nombre total des cellules tumorales, rapport généralement inférieur à 100 %.
- . les pertes cellulaires, dont le coefficient correspond au rapport entre les cellules qui disparaissent de la tumeur et les cellules produites.

Une fois atteinte la taille d'un centimètre, la tumeur va connaître un coefficient de prolifération abaissé et des pertes importantes, supérieures à 50 %.

Une tumeur humaine devenue cliniquement palpable comporte déjà environ 10^9 cellules ; mais il est difficile de prévoir la courbe de croissance tumorale à venir, puisqu'elle dépend de plusieurs facteurs susceptibles d'évoluer indépendamment les uns des autres. Sans pouvoir transposer directement les données recueillies expérimentalement à la clinique humaine, on peut ce-

pendant dire qu'au niveau de tumeurs volumineuses poussant apparemment très lentement, on peut trouver des cycles cellulaires allongés, des coefficients de proliférations très faibles et surtout des pertes énormes, atteignant 90 % ; en définitive, les tumeurs humaines poussent très lentement.

Les rayons X exercent deux types d'effets :

- . ils détruisent la fonction de reproduction d'un certain pourcentage de cellules ;
- . ils modifient transitoirement le comportement des cellules survivantes qui cessent de se multiplier pendant un délai qui est fonction de la dose de radiations reçue ; mais la cinétique des populations cellulaires montre en outre que lorsque le retard à la mitose est épuisé, les cellules tumorales survivantes se multiplient à un rythme nettement supérieur à celui des cellules des tumeurs non irradiées ; dans cette brusque accélération de la croissance des cellules survivantes, deux, trois paramètres de la cinétique sont peut être concernés. La stimulation pourrait provenir des cellules stérilisées qui, avant de disparaître, agissent sur les cellules survivantes. D'autres agents agressifs, les chimiothérapiques par exemple, pourraient eux aussi à la fois tuer une fraction de la population cellulaire et indirectement stimuler la fraction suivante : hypothèse de travail à vérifier.

Les facteurs susceptibles de rendre compte du ralentissement de la croissance des tumeurs expérimentales solides pourraient être l'anoxie, la raréfaction des substances nutritives.

Sur le plan pratique, on peut penser qu'un progrès des indications thérapeutiques serait acquis, si l'on connaissait non seulement le pourcentage de cellules qui seront stérilisées par une dose donnée de rayons X ou de cytolytiques, mais encore le comportement des cellules survivantes à ce premier traitement. L'échec d'un traitement par agent chimique ou physique pourrait alors s'expliquer :

- par une insuffisance du pourcentage des cellules stérilisées.

- par la multiplication des cellules survivantes entre deux séances d'irradiation ou deux doses de médicaments, telle que la population survivante serait en mesure de restaurer, au moins en partie, la population d'origine.

" Idéalement, il serait souhaitable qu'un traitement fractionné (radiologique ou chimique) soit réparti de manière telle que chaque dose soit administrée juste au moment où se termine le retard à la mitose des cellules cancéreuses " .

(DENOIX).

Une meilleure connaissance de la cinétique avant tout traitement permettrait de mieux préciser les indications thérapeutiques. C'est ainsi que la logique voudrait qu'une drogue comme le méthotrexate n'est indiquée qu'en présence de tumeurs possédant une fraction importante de cellules engagées dans la phase de synthèse de l' A D N. La cinétique cellulaire inspire néanmoins déjà l'administration des chimiothérapiques : période d'induction intensive, puis administration à intervalles réguliers pendant de courtes périodes : schéma valable pour les drogues qui ne s'attaquent qu'à certaines phases du cycle, chaque cellule étant ainsi saisie lorsqu'elle passe dans la phase concernée.

**

Pour en revenir aux métastases pulmonaires des ostéosarcomes, leur comportement dicte en somme toute notre attitude thérapeutique, l'amputation retardée ; au cours de cette période d'attente, la tumeur primitive devra être stérilisée et empêchée de poursuivre son essaimage, ce que la radiothérapie semble permettre.

De la même façon, et faute de pouvoir encore déceler les métastases pulmonaires, une irradiation préventive, systématique des deux champs, pourrait détruire des cellules métastatiques isolées, avant qu'elles ne soient

groupées en amas néoplasiques tissulaires, moins radiosensibles que des cellules isolées.

B) RESULTATS des STATISTIQUES CHIRURGICALES.

Nous en avons déjà cités lors de l'Histoire. Rappelons en quelques uns :

- . en 1957, COVENTRY et DAHLIN, sur 353 cas obtenaient 19 % de survie à 5 ans (35 % des tibias et 17 % des fémurs opérés étant vivants à 5 ans).
- . en 1960, COLEY, sur 201 cas, donne 11 % de survivants à 5 ans et 7,6 % à 10 ans.
- . en 1961, LINDBLOM, sur 84 cas arrive à 19 % de survies à 5 ans, et 17,6 % à 10 ans. PRICE la même année calcule 18 % de survies à 5 ans.
- . en 1962, WEINFELD, sur 94 cas donne 14 % de survies à 5 ans,
- . en 1967, DAHLIN, sur 600 cas trouve 20,3 % de survies à 5 ans, et 17,3 % à 10 ans.

Les progrès obtenus par la seule chirurgie ne sont donc pas nets ; de plus, l'appréciation des résultats doit tenir compte d'une sélection préalable des indications et de l'opérabilité. Dans le cas contraire, on se rapprocherait sans doute du chiffre établi par JAFFE, en 1958, portant sur des statistiques globales avec 5 % de survies à 5 ans seulement.

C) RESULTATS des STATISTIQUES de RADIOTHERAPIE, avec CHIRURGIE RETARDEE .

Les agents physiques font appel avant tout à la roentgenthérapie locale pénétrante, plus récemment à la téléroentgenthérapie, au télécobalt. Les

indications de la radiothérapie restent controversées, aucune méthode ne semblant avoir encore fait la preuve ni de son efficacité absolue, ni de sa supériorité sur les autres méthodes. Toutefois, à la doctrine classique de la chirurgie radicale dès confirmation anatomopathologique du diagnostic, s'oppose actuellement la tendance à la radiothérapie première, surtout s'il s'agit d'une tumeur jeune, en poussée évolutive contre-indiquant la chirurgie. Secondairement, certains auteurs pratiquent une amputation systématique, ou décidée selon les cas : résection segmentaire si la tumeur, limitée, évolue assez lentement, amputation en cas de tumeur trop étendue, désarticulation en cas de tumeur de la racine du membre. Ces décisions ne peuvent être envisagées que si l'évolution locale reste satisfaisante. Mais si elle se poursuit, si des métastases apparaissent, seules les thérapeutiques palliatives deviennent possibles.

Nous disposons de quelques statistiques montrant que les résultats de la radiothérapie avec chirurgie retardée supportent la comparaison avec ceux de la seule chirurgie, et ont même tendance à les surpasser.

Dès 1951 et 1955, S. CADE insistait sur l'intérêt de la radiothérapie pré-opératoire, appliquée par LEE et MAC KENSIE en 1964, avec, sur 12 ans, 20 survies (21,8 % à 5 ans, dont 30,4 % sur les localisations fémorales). Ces 20 malades avaient reçu au niveau de la tumeur primitive entre 6.000 et 9.000 Rads : 7 d'entre eux n'ont pas été opérés, 4 ont été amputés dans les 3 mois qui ont suivi la radiothérapie.

BACLESSE, en 1959, montre qu'il est possible de stériliser les ostéosarcomes par la radiothérapie ; PAPILLON, en 1967 donne 43 % de survie à 3 ans et 35 % à 4 ans par radiothérapie suivie de chirurgie retardée. WINDEYER indique 29 % de survie à 5 ans, sur 100 cas.

Il apparaît de ces chiffres que la radiothérapie avec chirurgie retardée donne pour les survies à 3 et à 5 ans, des résultats au moins égaux, sinon

supérieurs à ceux de la chirurgie d'emblée. Mais ici encore, il y a sélection des malades choisis pour un traitement déterminé, ce qui explique les différences de survies à 5 ans selon les auteurs et pour un même traitement. D'où la nécessité d'un essai contrôlé.

*

* *

VI - MODALITES des ESSAIS THERAPEUTIQUES

Selon les protocoles 01 et 02 étudiés par le Groupe Coopérateur de Radiobiologie Clinique, visant à estimer au plus exact les résultats des méthodes thérapeutiques utilisées, les modalités de l'essai comportent 2 parties complémentaires, non obligatoirement associées selon les options des divers Centres Coopérateurs :

- . 01 : essai portant sur la tumeur primitive,
- . 02 : essai portant sur les métastases pulmonaires. Seul ce dernier essai est actuellement adopté et mis en route au Centre François BACLESSE.

1 - ESSAI 01, portant sur la TUMEUR PRIMITIVE : Son but est de s'assurer de façon indiscutable de l'efficacité de la radiothérapie sur la tumeur primitive en se fondant sur deux critères.

- l'évolution locale, clinique et radiologique,
- l'histologie des pièces d'amputation.

Son but est également de rechercher si le retard apporté à l'amputation sous couvert de radiothérapie locale n'augmente pas les risques de métastases, et enfin de préciser les indications de la chirurgie, précoce, retardée ou de nécessité.

La réalisation de l'essai est la suivante :

Le bilan initial étant fait, on randomise deux groupes de malades avant tout traitement :

a/ Un groupe 01 A, dont les malades n'auront qu'une radiothérapie osseuse, la chirurgie n'étant faite qu'à la demande, le plus tard possible, si elle

devient nécessaire par suite d'une évolutivité locale persistante, clinique, radiologique, les signes biologiques et isotopiques ne servant que pour une étude rétrospective, et sans être utilisés pour définir la reprise évolutive, de sequelles radiothérapiques importantes, ostéite, fracture, membre non fonctionnel; ulcérations cutanées non influencées par les traitements médicaux et chirurgicaux, fractures ne consolidant pas et en général, toute complication incompatible avec une fonction minimale du membre, ou entraînant des troubles excessifs, douleur, atteinte de l'état général, etc. Si tout va bien dans leur évolution, ces malades ne seront pas amputés.

b/ Un groupe 0 1 B, dont les malades auront une radiothérapie osseuse suivie d'une amputation systématique différée, six mois après le début de l'irradiation, ou plus précocement si elle est formellement indiquée, par une évolutivité persistante sous traitement, par complications précoces.

2 - ESSAI 02, portant sur la PREVENTION des METASTASES PULMONAIRES.

Les Centres désirant s'en tenir à l'amputation systématique dans tous les cas pourraient envisager un essai portant sur la "prévention" des métastases pulmonaires.

Son but est de préciser l'efficacité sur les métastases pulmonaires d'une irradiation pulmonaire "préventive" systématique.

Réalisation : Les malades inclus dans cet essai seront divisés en 2 groupes par randomisation, avant tout traitement :

a/ le groupe 0 2 A, recevant :

. de la radiothérapie sur la tumeur primitive, puis étant amputés systématiquement, 6 mois après le début de l'irradiation si tout va bien, ou plus précocement si l'état local l'exige.

b/ le groupe 0 2 B, recevant :

- . de la radiothérapie sur la tumeur primitive,
- . une irradiation systématique des 2 champs pulmonaires qui pourra être pratiquée au cours de la dernière semaine de la radiothérapie du membre.
- . une amputation systématique différée comme ci-dessus.

Les Centres participant à l'essai 0 1 pourraient également entrer dans l'essai 0 2 en divisant par une 2ème randomisation avant tout traitement leur groupe 0 1 B (amputation systématique différée) en 2 sous-groupes dont un seulement recevrait une irradiation pulmonaire "préventive" systématique.

0 1 A : radiothérapie osseuse - chirurgie si possible évitée,

0 1 B	↗	: radiothérapie osseuse + chirurgie systématique différée	}	= 0 2 A
	↘	: radiothérapie osseuse + irradiation pulmonaire préventive + chirurgie systématique différée	}	= 0 2 B

En résumé :

Centres participant à 0 1 seul : 2 catégories de malades :

0 1 A : amputation si possible évitée, faite seulement en cas de nécessité.

0 1 B : amputation systématique et retardée quelle que soit l'évolution locale

Centres participant à 0 2 seul : 2 catégories de malades :

0 2 A : radiothérapie osseuse + chirurgie systématique retardée.

0 2 B : radiothérapie osseuse + irradiation pulmonaire d'emblée + chirurgie systématique retardée.

Centres participant à 0 1 et 0 2 à la fois : 3 catégories de malades :

0 1 A : radiothérapie osseuse (chirurgie de nécessité),

0 2 A : (0 1 B) : radiothérapie osseuse plus chirurgie systématique retardée.

0 2 B : radiothérapie osseuse + irradiation pulmonaire d'emblée + chirurgie systématique retardée.

*

* *

SELECTION des MALADES.

Ces essais thérapeutiques s'adressent exclusivement aux malades répondant aux critères suivants :

- tumeur localisée aux os longs des membres,
- formes neuves sans aucun traitement antérieur,
- diagnostic radiologique et histologique certain, excluant les sarcomes non ostéogéniques,
- sans métastase pulmonaire ou autre décelable d'emblée localement ; sans ulcération cutanée au regard de la tumeur, sans fracture spontanée, sans signe d'oblitération artérielle ou de section d'un gros tronc nerveux,
- âge inférieur à 70 ans,
- état général permettant d'escompter une survie de plusieurs années.

BILAN INITIAL.

Il comprendra obligatoirement :

A/ Un examen clinique : local, état des téguments, mensurations au niveau de la tumeur.

général : à la recherche de dissémination pulmonaire, hépatique, osseuse, ou même ganglionnaire à la recherche des critères d'exclusion de l'essai pour mauvais état général

B/ Un examen radiologique :

osseux : tension habituelle et basse tension,
clichés tangentiels,
tomographies.

pulmonaire : face et profil,
basse tension et haute tension +
tomographies en cas de besoin.

C/ Des examens biologiques:

hémogramme, vitesse de sédimentation, fibrinémie,
phosphatases alcalines.

D/ Des tests isotopiques (à discuter) :

test au Sr 85, dont l'intérêt est triple :

- . comptage au niveau de la lésion pour surveillance évolutive,
- . comptage étagé au niveau de l'os atteint, pour déterminer l'extension locale.
- . dépistage des métastases osseuses ;
- . et aussi une scintigraphie pulmonaire pour surveillance ultérieure (essai 0 2).

E/ Un examen histologique.

Il est indispensable que soit prélevé un fragment significatif formé de tissu tumoral non nécrotique et de dimensions suffisantes, l'examen histologique pourrait comporter la détermination de l'index mitotique, le nombre des mitoses dans une population de 1.000 cellules tumorales comptées.

TECHNIQUE de PRELEVEMENT.

Le prélèvement doit être fait en principe par voie chirurgicale, à ciel ouvert. Mais une biopsie par forage (drill-biopsie) peut éventuellement suffire lorsqu'elle a ramené un fragment répondant aux critères précédents. L'assistance de l'anatomopathologiste au prélèvement est souhaitable. Il faut toujours avoir à l'esprit que cette biopsie ne pourra probablement pas être renouvelée par la suite, du fait de la radiothérapie qui en rendrait l'interprétation difficile.

Radiothérapie préalable :

Pour éviter le risque de dissémination par la biopsie ou de flambée évolutive transformant un hématome post-chirurgical en fungus malin, on propose de faire le prélèvement histologique après une séance de 500 Rads faite le même jour, après l'intervention, sur l'ensemble du volume cible défini plus loin.

Le rythme normal du traitement radiothérapique débute le huitième jour suivant la biopsie, date d'ailleurs à discuter pour chaque cas.

Les modalités thérapeutiques :

a/ Radiothérapie de la tumeur primitive : elle débute le huitième jour après la biopsie.

Le volume-cible irradié doit comprendre d'une part tout l'os atteint, d'une articulation à l'autre, en débordant l'interligne d'un centimètre. Il doit dépasser d'au moins quatre centimètres la tumeur quand celle-ci siège à une extrémité osseuse ; d'autre part, les parties molles du segment de membre considéré.

Technique : télécobalt ou photons de haute énergie, l'irradiation se fait par champs fixes : antérieur et postérieur à apport égal, les deux champs étant irradiés à chaque séance, avec une distance source-tumeur suffisante pour

couvrir l'ensemble du volume-cible d'un seul tenant.

Dose : Une seule des modalités suivantes devra être adoptée par l'ensemble des participants.

. 7.000 Rads en 7 semaines et 35 séances	}	N. S. D. = 1.950 dans les 3 cas.
. 6.200 " 7 " 21 "		
. 5.300 " 3 " 15 "		

A ces doses s'ajoutent les 500 Rads reçus en une séance, 7 jours plus tôt (soit au total N. S. D. = 2.080).

b/ Radiothérapie des champs pulmonaires.

Volume-cible : 2 volumes traités à 48 heures d'intervalle :

1er volume : l'hémithorax droit du sommet au cul de sac costo-diaphragmatique, le médiastin du même côté, en débordant de 1 cm 5, la ligne médiane du côté opposé.

2ème volume : l'hémithorax gauche et le médiastin gauche, avec des limites semblables, ces deux volumes se recoupant sur 3 cms sur le médiastin, dont la tolérance est plus grande.

Technique ; chaque volume est irradié dans la même séance par 2 champs, antérieur et postérieur. La protection de la région épigastrique semble inutile aux doses employées.

Dose : en tenant compte de l'absorption moindre des poumons, on délivrera 750 Rads au centre du volume, chaque champ en apportant 375.

N. S. D. = 750, dose de tolérance des poumons ; le médiastin dans ces conditions reçoit moins de N. S. D. 1.000.

c/ Chirurgie :

En ce qui concerne le membre inférieur, pour les localisations du tibia et du péroné, l'intervention sera une amputation 1/3 inférieur de cuisse ; pour les localisations du fémur, l'intervention réalisera une désarticulation de la hanche.

Chez ces malades dont les téguments ont été irradiés à forte dose, vont se poser des problèmes de cicatrisation, et, surtout de prothèse. Un plan thérapeutique plus précis doit être prévu pour eux dans la perspective d'une chirurgie réparatrice et plastique, après avis des chirurgiens.

En ce qui concerne le membre supérieur, pour les localisations du radius et du cubitus : amputation au tiers inférieur du bras pour les localisations de l'humérus : désarticulation de l'épaule.

**

Surveillance : Sa périodicité sera :

- . pendant la 1ère et la 2ème années : tous les mois ;
- . pendant les 3ème, 4ème et 5ème années : tous les 3 mois ;
- . par la suite : tous les 6 mois.

Les examens à pratiquer à chaque contrôle seront :

- . un examen clinique avec mensuration locales, palpation des aires ganglionnaires, palpation du foie ;
- . un examen radiologique local, pulmonaire ;
- . un examen biologique également à chaque contrôle, pendant les 6 premiers mois : hémogramme, vitesse de sédimentation, fibrinémie, phosphatases alcalines.
- . des examens isotopiques (à discuter) : scintigramme pulmonaire dans l'essai 0 2 seul, tous les 3 mois la 1ère année, à la fin de la 2ème année ;

test au 85 Strontium dans les 2 essais 0 1 et 0 2 tous les 2 mois jusqu'au 6ème mois, tous les 6 mois pendant 2 ans dans l'essai 0 1 A.

Les critères d'évaluation des résultats sont essentiellement :

- . la survie,
- . la date d'apparition des métastases, leur nombre, leur taux de croissance, permettant d'apprécier leur date de début théorique.

Méthode de randomisation : elle fait appel au tirage au sort par enveloppes préparées par le secrétariat de l'essai thérapeutique, après le bilan initial, avant tout traitement (0 1 et 0 2). Les centres participant aux 2 essais 0 1 et 0 2 auront à faire 2 randomisations successives.

Organisation de l'essai :

- . Un comité histologique examinera les lames histologiques de la biopsie et des pièces d'amputation ;
- . Un comité radiologique examinera les clichés (ou leur reproduction, contre-types ou diapositives) pratiqués :
 - lors de l'examen initial
 - au moment de chaque consultation de surveillance les 6 premiers mois (jusqu'à l'amputation) dans tous les groupes ;
 - dans le groupe 0 1 A, à la fin des 12°, 18° et 24° mois.

Les modalités de fonctionnement de ces comités restent à fixer.

On trouvera ci-après une schématisation des essais :

- 0 1 portant sur la tumeur primitive,
- 0 2 portant sur les métastases pulmonaires,
- 0 1 et 0 2 associés ;
- enfin un tableau des examens à pratiquer et gestes à effectuer

lors de la surveillance des différents groupes de malades.

VII - CONCLUSIONS

I - Parmi les tumeurs malignes des os, les ostéosarcomes conservent leur sombre réputation de gravité. La chirurgie radicale, la radiothérapie massive, stérilisante, par rayons X ou par cobalt, l'adjonction de la chimiothérapie cytolytique, dans leurs diverses combinaisons chronologiques, ont été l'objet d'études cliniques et histologiques étendues, et l'on cherche aujourd'hui à dégager l'attitude optimale susceptible de prolonger de façon substantielle la survie à 5 et à 10 ans.

II - Partant de 16 observations personnelles, qui ont précisément été soumises à diverses combinaisons de la chirurgie limitée ou radicale, de la radiothérapie sous haut voltage et des cytolytiques, nous avons obtenu une statistique trop réduite pour autoriser des conclusions utilisables ; mais avec des survies variant de 8 mois à 6 ans (2 malades encore en vie à 6 et 6 ans 1/2, une à 3 ans), nous pouvons déjà disposer de quelques éléments à verser au dossier constitué par le travail d'équipe indispensable si l'on veut faire avancer le problème.

III - La tendance actuelle, qui semble avoir assuré les résultats les plus encourageants, consiste en une irradiation première, massive, de la tumeur et peut être en une irradiation préventive des champs pulmonaires, sièges habituels des métastases des ostéosarcomes ; l'amputation pratiquée 6 mois plus tard, soit systématiquement pour certains, soit en cas de nécessité (nécrose ou récurrence) s'adresse à des malades chez qui les risques de métastases ultérieures sont réduits, alors que cette amputation semble inutile dans 80 % des cas si elle est faite trop précocement. Les chances de succès augmentent

avec le délai écoulé. Après 9 mois, le risque de métastase n'est plus que 10 % des cas.

IV - Les recherches expérimentales puis cliniques, qui font appel à l'anatomopathologie, la radiologie, les isotopes radio-actifs, ont permis de transposer, au moins en hypothèse, les données de la cinétique de la croissance tumorales au cancer humain en général, aux ostéosarcomes et à leurs métastases pulmonaires, en particulier.

V - On ne sait pas encore tellement quelle est la meilleure méthode de traitement. On recherche la moins traumatisante, la plus "économique", à défaut de la plus efficace en termes de survie ; mais il faut reconnaître que seuls des protocoles adoptés par des groupes de cancérologues, chirurgiens et radiologues, avec la collaboration d'anatomopathologistes et de biologistes, permettront d'une part d'appliquer des schémas thérapeutiques fixés à l'avance et d'apprécier avec rigueur leurs résultats respectifs. Le choix des malades ayant par ailleurs exclu les sources de déviation des calculs, il est certain qu'une fois atteint un grand nombre de cas traités, la supériorité d'une méthode se dégagera nettement.

*

* *

ESSAI 01 PORTANT SUR LA TUMEUR PRIMITIVE

0 1 A

- . radiothérapie osseuse
- . chirurgie retardée au maximum et si possible évitée.

0 1 B

- . radiothérapie osseuse
- . amputation systématique 6 mois après le début de l'irradiation.

ESSAI 02 PORTANT SUR LES METASTASES PULMONAIRES

0 2 A

- . radiothérapie osseuse
- . amputation 6 mois après le début de l'irradiation.

0 2 B

- . radiothérapie osseuse
- . radiothérapie pulmonaire "préventive" systématique.
- . amputation 6 mois après le début de l'irradiation osseuse.

ESSAIS 01 et 02 ASSOCIES

1ère randomisation correspondant à l'essai 0 1

0 1 A

- . radiothérapie osseuse
- . chirurgie retardée au maximum.

2ème randomisation le même jour que la 1ère

0 2 A

- . radiothérapie osseuse
- . chirurgie 6 mois après le début de la radiothérapie.

0 2 A = 0 1 B

0 2 B

- . radiothérapie osseuse
- . radiothérapie pulmonaire
- . chirurgie 6 mois après le début de la radiothérapie osseuse.

BIBLIOGRAPHIE

AAKHUS T. , EIDE O. , HOEG K. , POPPE E. -

Ostéosarcome. Une revue de 71 cas.

Acta Chir. Scand. Déc 1963, 126, p. 520-530.

AAKHUS T. EIDE O. , STOKKE T. -

Le sarcome ostéogénique parostal.

Acta Radiol. Juill. 1960, 54, p. 29-40.

APPELGREN L. E. -

Autoradiographic localization of Sr 85 in osteosarcomas.

Acta Radiol. Scand 1963 1, p. 459-464.

BACLESSE F. , CALLE R. , JUSTER M. , LAVAL-JEANTET M. -

Ostéosarcome du fémur. Etude microradiographique.

Journ. Radiol. Electrol. mai 1962, 43, p. 267 - 274.

BACLESSE F. , ENNUYER A. , CHAVANNE G. -

Etude comparative des résultats obtenus dans le traitement des ostéosarcomes (type sarcome ostéogénique) et des réticulo-sarcomes (types tumeurs d'Ewing).

Journal Radiol. Electrol. Mai 1958 39, p. 311-321.

BACLESSE F. , HERLORY G. -

La roentgenthérapie dans les ostéosarcomes des os longs chez les sujets jeunes.

Presse Méd. LVIII, 4 Oct. 1950, p. 1075-1076.

de BEAUMAIS M. -

Résultat d'un traitement radiothérapique d'un sarcome ostéogénique du fémur.

Journ. Radiol. Electrol. 1953, 34, p. 719-720.

BOIX A. -

Les sarcomes des os : essais de mise au point.

Thèse Alger 1954, 98 pp

BRODY G. L. , FRY L. R. -

Ostéogenic sarcoma. Experience at the University of Michigan.
Univ. Mich. Med. Bull. mars avril 1963, 29, p. 80-87.

BRU A. , BELOSSI J. -

Radiothérapie des ostéosarcomes, évolution radiologique.
Journ. Radiol. Electrol. mai 1958, 39, p. 310-311.

CADE S. -

Bone sarcoma.

Journ. Roy. Coll. Surg. Edimb. 1967 12, p. 83-98.
Osteogenic sarcoma. Study based on 133 patients.
Journ. Roy. Coll. Surg. Edimb. 1955 1, p. 79-111.

CASTRO L. -

Radiation induced bone sarcomes. Report of five cases.
Amer. Journ. Roentg. 1967, 100, p. 924-930.

CHARDOT C. , MEHL M. , CAROLUS J. M. -

Perfusions régionales chimiothérapiques avec un coeur-poumon artificiel pour
3 ostéosarcomes de la région du genou.
Ann. Méd. Nancy, Fév. 1964, 3, p. 193-199.

COVENTRY M. B. , DAHLIN D. C. -

Osteogenic sarcoma. A critical analysis of 430 cases.
Journ. Bone Joint Surg. Juill. 1957, 39 A, p. 741-757.

CREYSEL J. -

Ostéosarcomes. Etude clinique et thérapeutique.
Revue Praticien 11 avril 1954, p. 997.

DAHLIN D. C. -

Bone tumors : general aspects and analysis of 2,276 cases.
Springfield III C. C. Thomas 1957, p. 104-113 et p. 156-163.

DAHLIN D. C. , COVENTRY M. B. -

Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases.
Journ. Bone Joint Surg. Janv. 1967, 49 A, p. 101-110.

DAVIDSON J. W. -

Multiple osteosarcoma. Report of a case.
Journ. Bone Joint Surg. 1967, 47, p. 537-541.

DAWSON E. M. -

Osteogenic sarcoma in childhood.
Méd. Journ. Austr. 1963, 2, p. 700-705.

DEBAIN J. J. -

Volumineux ostéosarcome récidivant de la branche descendante de la mandibule. Ablation et réparation plastique.
Ann. Otolaryng. 1966, 83, p. 481-482.

DECOULX P., DECOULX J. -

Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur, traité par resection segmentaire et reconstitution osseuse. Survie actuelle de 16 ans.
Lille Chir. mars avril 1965, 20, p. 69-76.

DECOULX P. -

Scapulo-cleido humerectomy conservatrice pour ostéosarcome de l'acromion.
Acta Orthop. Belg. 1966, 32, p. 341-351.

DELMARCEL V. -

Contribution à l'étude du traitement des ostéosarcomes du fémur.
Thèse Paris 1947, 66 pp.

DENOIX P., MALAISE E. P., VIGY M. -

La cinétique de la croissance tumorale.
Concours Méd. 7 juin 1969, p. 4863-4873.

DEROBERT L., MISSET, MARTIN R. -

Ostéosarcome (de l'os iliaque) et traumatisme.
Soc. Méd. Lég. Fr. 12 nov. 1951.

DESGREZ H., GUERIN R. A., GUERIN M. T. -

Le test au 72 Gallium dans les tumeurs malignes des os.
Presse Méd. LXII, 26 juin 1954, p. 997-998.
Bull. Acad. Méd. 1953, p. 565.

DJOURNO A. -

La place en diagnostic et en thérapeutique des isotopes radioactifs du Gallium.
Presse Méd. LXII, 10 avril 1954, p. 557.

DOYLE J. L. -

Primary osteogenic sarcoma and metastatic renal cell carcinoma of the mandible. Case report and necropsy findings.
Oral Surg. 1966, 21, p. 419-430.

EDDLING N. P. -

End differentiation of bone sarcomas in relation to tumour distribution and patient age.
Acta Radiol. Scand. 1965, 3, p. 55-60.

EMMERICH P. H. -

Observations sur la radiosensibilité des sarcomes ostéogéniques.
Chir. Février 1964, 35, p. 73-76.

FARELL C., RAVENTOS A. -

Experiences in treating osteosarcoma of the Hospital of the University of Pennsylvania Radiology. Déc. 1964, 83, p. 1080-1083.

FLORENT J. -

Les sarcomes de l'os.
Presse Méd. 74, 5 nov. 1966, p. 2449-2450.

FONTAINE R. -

A propos de 2 cas de tumeurs des os, l'une bénigne, l'autre maligne, traitées résection épiphyso-diaphysaire suivie d'homogreffe massive avec incorporation parfaite des greffons par prise lipolaire.
Journ. Chir. 1964, 88, p. 357-370.

FONTAINE R. -

Ostéosarcome du maxillaire supérieur.
Journ. Radiol. 1965, 46, p. 233-236.

FOSTER E. A., SHAMBAUGH E. M. -

Survival experience of patients with cancer of bone 1945-1959.
Fifth National Cancer Conf. Proceed Philadelphia. 1965, p. 385-396.

FRAUMENI J. R. -

Stature of malignant tumors of bone in childhood and adolescence.
Cancer 1967, 20, p. 967-973 .

GARRINGTON G. E. -

Osteosarcoma of jaws. Analysis of 56 cas.
Cancer 1967, 20, p. 377-391.

GOLDANICH I. F. -

Osteogenic sarcoma. Analysis factors influencing pronogsis in 100 cases.
Clin. Orthop. 1966, 48, p. 209-222.

GROIDANICH I. F. -

Observations sur 100 ostéosarcomes traités à l'Inst. orthopédique Rizzoli, à Bologne.
Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 1965, 32, p. 285-291.

GUILLEMINET M. , CREYSEL J. , CORNET J. -

A propos d'un cas de sarcome ostéogénique du fémur. Guérison maintenue après 26 ans de roentgenthérapie isolée.
Lyon Chir. Mars 1963, 59 , p. 294-299.

HAYLES A. B. , DAHLIN D. C. , COVENTRY M. B. -

Osteogenic sarcoma in children.
Journ. Amér. Med. Assoc. 29 Oct. 1960, 174, p. 1174-1177.

HERZOG K. H. -

Résultats du tratiement de 170 sarcomes des os et des parties molles.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 1965, 312, p. 256-270.

JOHNSON L. C. -

A general theory of bone tumors.
Bull. N. Y. Acad. Méd. Févr. 1963, 29, P. 164-171.

JUDET J. -

Chirurgie de l'ostéosarcome et perfusions cytolytiques.
Journ. Méd. Chir. Prat. Avr. 1965, 136, p. 202-207.

KREBS C. , OLSEN K. -

Cancer osseux et traumatisme.

Acta Radiol. Févr. 1963, 1, p. 42-48.

LACHARD J. -

Ostéosarcome de la mandibule ; traitement chirurgical et chimiothérapie.

Rev. Stomatol. 1965, 66, p. 561-568.

LEBRUN J. -

Tendances actuelles du traitement des ostéosarcomes.

Acta Chir. Belgica LIII, mars 1954, p. 246-254.

LEE E. S. -

Osteosarcoma. A study of the value of pre-operative megavoltage radiotherapy.

Brit. Journ. Surg. 1964, 51, p. 252-274.

LINDBERG -

And experimental radiotherapeutic technic for the treatment of osteosarcoma of the soft tissues.

Acta Therap. Radiol. Cancer 1966, 21, p. 31-39.

LINDBOM A. , SODERBERG G. , SPIJUT H. J. -

Osteosarcoma. A review of 96 cases.

Acta Radiol. Juil. 1961, 56, p. 1-19.

MAC BRIDE T. J. -

Chemotherapeutic studies with osteogenic sarcoma.

Cancer Chemoth. Rep. 1964, 34, p. 11-17

MAC KENNA R. J. , SCHWINN C. P. , HIGINBOTHAM N. L. -

Sarcomata of the osteogenic series (osteosarcoma, fibrosarcoma, chondrosarcoma, parosteal osteogenic sarcoma, and sarcomata arising from abnormal bone). An analysis of 552 cases.

Journal bone Joint Surg. Janv. 1966, 48A, p. 1-26.

NOSANCHUK J. S. , WEATHERBEE L. , BRODY G. L. -

Osteogenic sarcoma. Prognosis related to epiphyseal closure.

Journ. Amer. Med. Assoc. 30 juin 1969, 208, p. 2439-2441.

O'HARA J. M. -

An analysis of 30 patients surviving longer than ten years after treatment for osteogenic sarcoma.

Journ. Bone Joint Surg. Mars 1968, 50 A, p. 335-354.

PADOVANI P. -

Diagnostic des tumeurs malignes des os.

Presse Méd. LIX, p. 747-748, 26 mai 1951.

PHILIPS T. L. -

Bone sarcomas following radiation therapy.

Radiology 1963, 81, p. 992-996.

PREVO S. B. -

Clinical analysis of 205 tumors of the bones .

Journ. Bone Joint Surg. XXXIIA avril 1950, p. 298-306.

PRICE C. H. G. -

Osteogenic sarcoma. An analysis of survival and its relationship to histologic grading and structure.

Journ. Bone Joint Surg. mai 1961, 43 B, p. 300-313.

PRICE C. H. G. -

Pronostic de l'osteosarcome. Etude analytique.

Brit. Journ. Radiol. Mars 1966, 39, p. 181-188.

ROSS F. G. -

Osteogenic sarcoma.

Brit. Journ. Radiol. 1964, 37, p. 259-276.

ROWLAND S. A. , DAHLIN D. C. , HAYLES A. B. , SULLIVAN C. R. -

Diagnosis and treatment of bone tumors in children.

Journal Amer. Med. Assoc. 1 Octob 1960, 174, p. 489-491.

ROY-CAMILLE R. - CABROL C. -

Traitement des ostéosarcomes par chimiothérapie en perfusion extra-corporelle suivie de chirurgie.

Presse Méd. 26 Nov. 1966, 74, p. 2621-2624.

SABRAZES J. , JEANNENEY C. , MATHEY-CORNAT -

Les tumeurs des os.

Masson ed. Paris 1932.

SHERMAN M. , IRANI R. N. -

Osteogenic sarcoma : two cases of unexpectedly long survival.

Journ. Bone Joint Surg. Avr. 1962, 44A, p. 561-566

TAVERNIER, ROUSSELIN -

Ostéosarcomes ossifiants limités à évolution lente.

Soc. Chir. Lyon, 9 mars 1950.

Van der BRENK H. A. -

Results from tourniquet anoxia and hyperbaric oxygen technique combined with megavoltage treatment of sarcomas of bone and soft tissues.

Amer. Journ. Roentg. 1966, 96, p. 760-776.

VERGES J. -

Ostéosarcome.

Gaz. Hôp. 20 Mars 1962, 134, p. 329-336.

VICHARD P. - MACINOT C. -

Une forme anatomo-clinique de sarcome ostéogénique rare de pronostic favorable : le sarcome ostéogénique juxtacortical.

Ann. Méd. Nancy, Mars 1965, 4, p. 289-293.

WEINFELS M. S. - DUDLEY jr H. R. -

Osteogenic sarcoma : a follow-up study of the 94 cases observed at the Massachusetts General Hospital from 1920-1960.

Journ. Bone Joint Surg. Mars 1962, 44A, p. 269-276.

ZUPPINGER A. -

Diagnostik und Behandlung der Knochenschwülste.

Fortsch. Roentg. LXXI, 1949, p. 373.

Am. Journ. Roentg. Févr. 1967, 99, p. 435-443.

*

* *

TABLE des MATIERES

	pages
I - Introduction	1
II - Historique	5
III - Observations	15
IV - Rappel anatomoclinique	39
V - Principe des essais thérapeutiques	43
VI - Modalités des essais thérapeutiques	53
VII - Conclusions	63
Bibliographie	67

*

* *

